

[PDF-Version]

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin
(Leitung: Prof. Dr. med. K.M. Einhäupl)



DISSERTATION

NICHTINVASIVES OPTISCHES MAPPING UND SPEKTROSKOPIE ZUR FUNKTIONELLEN UNTERSUCHUNG DES GEHIRNS

- Räumliche, zeitliche und physiologische Aspekte
lokaler Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung

Zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Christina Hirth

aus: Öhringen (Baden-Württemberg)

Dekan: Prof. Dr. med. M. Dietel

Gutachter: 1. Prof. Dr. A. Villringer
2. Prof. Dr. R. Haberl
3. Prof. Dr. P. Schmiedeck

Eingereicht am: 23.06.1998

Datum der Promotion: 22. 2. 1999

Zusammenfassung

Optische Methoden wie die Erfassung sogenannter intrinsischer Signale am eröffneten Kortex, sowie die nichtinvasive Technik der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) ermöglichen die direkte, biochemisch spezifische Erfassung von Veränderungen der zerebralen Hämoglobinoxygenierung sowie der Hämoglobinkonzentration. Während die invasive Messung intrinsischer Signale auf tierexperimentelle Untersuchungen sowie intraoperative Messungen beschränkt ist, bietet die nichtinvasive NIRS die bisher einzigartige Perspektive eines Monitorings dieser Parameter am Krankenbett.

Die nichtinvasiven NIRS-Messungen waren allerdings bislang zumeist auf einzelne Messorte begrenzt. Daneben ist der Einfluß bestimmter anatomischer Strukturen sowie die Bedeutung der gemessenen NIRS Parameter im Sinne zugrundeliegender physiologischer Vorgänge im Rahmen der neurovaskulären Kopplung bislang nur unzureichend untersucht.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es das räumlich-zeitliche Muster von Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung des Gehirns nichtinvasiv im Menschen zu erfassen und im Zusammenhang mit den zugrundeliegenden topographisch anatomischen Strukturen zu beschreiben. Mithilfe multilokulärer Messungen sollte die Möglichkeit einer räumlich aufgelösten Messung geprüft werden und damit die Grundlage für die bildgebende Darstellung von Veränderungen der Blutoxygenierung geschaffen werden. Die Möglichkeit der räumlichen Diskrimination der Signale sollte anhand der Aktivierung unterschiedlicher motorischer Kortexareale evaluiert werden. Weiterhin sollte durch den Vergleich der mit der NIRS gemessenen Veränderungen der Blutoxygenierung mit Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit in den entsprechenden hirnversorgenden arteriellen Gefäßen der Einfluß hämodynamischer Veränderungen im Rahmen der neurovaskulären Kopplung auf den Zeitverlauf der an der Hirnoberfläche gemessenen Veränderungen der Blutoxygenierung untersucht werden.

Der methodische Ansatz dieser Arbeit beinhaltete die multilokuläre Erfassung von Veränderungen der Blutoxygenierung mittels NIRS bei Durchführung verschiedener motorischer Aktivierungsparadigma und die Integration der dabei gewonnenen Daten mit dreidimensionalen kernspintomographischen Daten an denselben Probanden, um eine anatomische Zuordnung der NIRS-Daten zu ermöglichen. In einem zweiten Versuchsansatz wurden simultan zur NIRS-Messung Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media mithilfe der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) erfaßt. Insgesamt wurden 18 Probanden untersucht, davon wurde bei fünf Probanden mithilfe multilokulärer Messungen ein NIRS-Mapping und bei 13 Probanden eine simultane TCD-NIRS Messung bei funktioneller Aktivierung des Gehirns durchgeführt.

Mithilfe des NIRS Mapping konnte ein lokalisierter Anstieg der Blutoxygenierung bei motorischer Bewegung von Finger, Fuß und Ellbogen dargestellt werden. Als typisches Muster dieser lokalen Veränderungen zeigte sich ein Anstieg der oxy-Hb Konzentration sowie ein Abfall der deoxy-Hb Konzentration. Durch den Vergleich mit den kernspintomographischen Daten konnte gezeigt werden, daß die gemessenen Veränderungen mit den topographisch-anatomischen Lokalisationen der mutmaßlich aktivierten Hirnareale entsprechend der bekannten somatotopischen Gliederung des motorischen Kortex übereinstimmten. Dabei waren die Veränderungen der deoxy-Hb Konzentration stärker lokalisiert und wiesen einen engeren topographischen Bezug zu den aktivierten Hirnstrukturen auf als die Veränderungen der oxy-Hb Konzentration.

In der simultanen TCD-NIRS Messung konnte ein enger Zusammenhang zwischen Veränderungen der Blutoxygenierung und den Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit in der dieses Gebiet versorgenden Arteria cerebri media gezeigt werden. Es zeigte sich, daß Veränderungen der deoxy-Hb Konzentration linear, Veränderungen der oxy-Hb Konzentration jedoch nichtlinear mit der Blutflußgeschwindigkeit korrelierten.

Die vorliegenden Untersuchungen lassen die Schlußfolgerung zu, daß mithilfe multilokulärer NIRS-Technik die Untersuchung des räumlichen und zeitlichen Verlaufes von Veränderungen der Blutoxygenierung und damit eine nichtinvasive bildgebende Erfassung von Veränderungen der zerebralen Oxygenierung analog des invasiven optischen Imaging am offenen Kortex prinzipiell möglich ist. Außerdem konnte die Kombination von NIRS und TCD als einem neuen Instrument zur gleichzeitigen nichtinvasiven Erfassung von Hämodynamik großer hirnzuführender Arterien und zur Messung der Hämoglobinoxygenierung im davon abhängigen Gefäßterritorium etabliert werden.

Abstract

Modern neuroimaging techniques like PET and fMRI use signals based on changes in blood flow, blood oxygenation and oxygen metabolism associated with neurovascular coupling to map brain function. Optical techniques provide measurements of changes in blood oxygenation with high biochemical specificity as well as other important parameters like cytochrome oxidase and light scattering which may be directly related to neuronal activity. Optical imaging of intrinsic signals from exposed brain tissue in animals and intraoperatively in humans permit the assessment of brain activity with high spatial and temporal resolution. In recent years using the transcranial approach of near infrared spectroscopy noninvasive assessment of brain activity through the intact skull in humans has become possible. However due to technical difficulties and the complex photon migration pattern of light in the tissue the measurements have a low spatial resolution and have only been used for spectroscopic measurements from single measurement sites.

The purpose of the present study was to investigate whether the conventional noninvasive technique of Near infrared spectroscopy can be used to map the spatio-temporal pattern of functional active areas in the human brain. Using a multilocal measurement approach was measured and characterized the spatio-temporal pattern of changes in [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] during functional activation of the motor cortex in five subjects. The signals were used to reconstruct maps and images and the spatial pattern of changes in oxy-Hb and deoxy-Hb concentration was described in relation to the underlying brain structures in combination with 3D MRI in the same subject. The somatotopic organisation of the motor cortex was used to evaluate the possibility to discriminate between the spatial localization of distinct cortical areas activated along the motor cortex during finger, elbow and foot movement. It was furthermore tested whether transcranial measurements of changes in blood oxygenation measured with NIRS reflect a specific functional response due to neurovascular coupling and the relationship between changes in hemoglobin oxygenation over the activated cortical area and changes in blood flow velocity in the supplying artery was described in 13 additional subjects during performance of a ipsi- and contralateral finger movement task.

Using multilocal NIRS mapping it was found that functional activation is associated with a localised increase in hemoglobin oxygenation. The typical response was an increase in [oxy-Hb] and a decrease in [deoxy-Hb]. These changes colocalise topographically with the underlying activated cortical region and follow the somatotopic organisation of the motor cortex. However changes in [deoxy-Hb] seem to be more localised and demonstrate a closer topographical relationship to the respective activated area than changes in [oxy-Hb].

Simultaneous TCD-NIRS measurements demonstrated a similar time course for changes in hemoglobinoxygenation and changes in blood flow velocity. A close correlation was found between the increase in blood flow velocity and the increase in [oxy-Hb] and [total-Hb] and the decrease in [deoxy-Hb]. Changes in [deoxy-Hb] showed a linear and changes in [oxy-Hb] a nonlinear relationship with changes in CBFV.

The present study demonstrates that multilocal NIRS measurements can be used to map the spatio-temporal pattern of functional active areas in the human brain. Similar to the invasive optical imaging on the exposed cortex functional imaging with NIRS seems to be potentially possible however with low spatial resolution.

Changes in hemoglobinoxygenation reflect a specific functional response associated with hemodynamic mechanism of neurovascular coupling. Simultaneous TCD-NIRS measurements provide a noninvasive instrument for multimodal assessment of hemodynamic changes and changes in hemoglobinoxygenation during functional activation of the human brain. With further technical development of the technique of near infrared spectroscopy has the potential of a new and noninvasive and flexible functional imaging technique at the bedside and can shed further light on the physiological basis of functional imaging signals based on blood oxygenation.

1	Einleitung und Zielsetzung	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Bisheriger Stand der Forschung zur Anwendung der NIRS bei funktionellen Untersuchung des Gehirns.	3
1.3	Zielsetzung und Fragestellung	5
2	Material und Methoden	8
2.1	Die Nahinfrarot Spektroskopie (NIRS)	8
2.1.1	Biophysikalische Grundlagen	8
2.1.2	Das optische Fenster des Gewebes	10
2.1.3	Absorptionseigenschaften von Hämoglobin und Cytochromoxidase	11
2.1.4	Die Anwendung der NIRS in-vivo. Wechselwirkung von Licht mit Gewebe	12
2.1.5	Methoden zur differentiellen Erfassung von Absorption und Streuung im Gewebe	14
2.1.6	Quantifizierung von NIRS Messungen mit konventionellen Methoden.	17
2.1.7	Messvolumen und signalgebende Strukturen	19
2.1.8	Die Messparameter und ihre physiologische Bedeutung	20
2.1.9	Methodische Ansätze zur optischen Bildgebung mithilfe der NIRS	23
2.1.10	Das Meßgerätes Hamamatsu NIRO 500	25
2.2	Dreidimensional hochauflösendes MRT	26
2.3	Transkranielle Ultraschall-Dopplersonographie	27
2.4	Methodischer Aufbau	28
2.4.1	Das Untersuchungskollektiv	28
2.4.2	Überlegungen zur Wahl des Stimulationsparadigmas	29
2.4.3	Lokalisation der Optoden	30

2.4.4	Experimenteller Aufbau bei multilokulärer Erfassung funktioneller Aktivierung des Gehirns	31
2.4.5	Experimenteller Aufbau bei simultanen TCD-NIRS Messung	32
2.5	Datenauswertung und statistische Analyse	34
2.5.1	Analyse der multilokulären NIRS Messungen	34
2.5.2	Analyse der simultanen TCD-NIRS Messungen	35
3	Ergebnisse	37
3.1	Multilokuläre NIRS	37
3.1.1	Räumliche und zeitliche Charakteristik der Veränderungen von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb]	39
3.1.2	Charakteristik der Veränderungen der Blutoxygenierung in Abhängigkeit vom Stimulationsparadigma	42
3.1.3	Lokalisation der maximalen Antwort im Messareal	44
3.1.4	Bezug zur topographischen Lokalisation im 3D MRT	45
3.1.5	Zusammenfassung	49
3.2	Simultane Messung von Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit und der Blutoxygenierung.	49
3.2.1	Zeitverlauf der Oxygenierungsantwort	51
3.2.2	Zeitverlauf der Blutflußgeschwindigkeitsantwort	52
3.2.3	Vergleich der Oxygenierungsantwort und der Blutflußgeschwindigkeitsantwort	52
3.2.4	Ipsi- kontralateral Vergleich	55
3.2.5	Zeitlicher Zusammenhang zwischen Veränderungen der Blutoxygenierung und Änderungen der Blutflußgeschwindigkeit.	55
3.2.6	Zusammenfassung	59
4	Diskussion	60
4.1	Zusammenhang zwischen lokaler neuronaler Aktivität und Veränderungen der Blutoxygenierung.	61

4.1.1	Räumliche Charakteristik von Veränderungen des [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb].	63
4.1.2	Topographischer Bezug zum aktivierten Hirnareal	66
4.1.3	Methodische Limitationen des NIRS Mapping	69
4.1.4	Signalbeitrag intrazerebraler und extrazerebraler Strukturen.	72
4.2	Physiologische Basis zur Erklärung von Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung des Gehirns.	73
4.2.1	Einfluß hämodynamischer Faktoren auf Veränderungen der Oxygenierungsparameter	77
4.2.2	Einfluß unterschiedlicher vaskulärer Kompartimente auf die Messung von Veränderungen der Blutoxygenierung mittels transkranieller NIRS.	78
4.2.3	Zeitliche Dynamik von Veränderungen der Blutoxygenierung und zeitlicher Zusammenhang zwischen Veränderungen der Blutoxygenierung und Veränderungen des CBFV	79
4.2.4	Modell zur Erklärung metabolischer und hämodynamischer Einflüsse auf die Veränderungen der Blutoxygenierung	82
4.2.5	Veränderungen von Blutflußgeschwindigkeit und Blutoxygenierung bei ipsilateraler Handbewegung	84
4.2.6	Methodische Einschränkungen bei simultaner TCD-NIRS Messung	85
4.2.7	Ausblick	86
5	Zusammenfassung	88
6	Literaturverzeichnis	91
7	Anhang	117

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Die Entwicklung neuer bildgebender Untersuchungsverfahren ermöglicht neben der strukturellen Untersuchung auch die Erfassung von lokalen Veränderungen im Funktionszustand des Gehirns. Sie eröffnen damit neue diagnostische Möglichkeiten in der klinischen Neurologie und stellen ein wichtiges Mittel zum Verständnis der Funktionsweise des Gehirns in der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung dar.

Die physiologische Grundlage für die bildgebende funktionelle Untersuchung des Gehirns bildet das erstmals von Roy und Sherrington beschriebene Phänomen der neurovaskulären Kopplung (ROY UND SHERRINGTON 1890). Die enge räumliche und zeitliche Kopplung neuronaler Aktivität mit vaskulären und metabolischen Veränderungen ermöglicht die Erfassung und topographische Lokalisation aktivierter Hirnstrukturen mit hoher räumlicher Auflösung. Dies steht im Gegensatz zur direkten Erfassung neuronaler Aktivierung mithilfe traditioneller elektrophysiologischer Untersuchungsverfahren (EEG, ERP) sowie der Magnetenzephalographie (MEG), die zwar eine hohe zeitliche Auflösung jedoch aufgrund des inversen Problems nur eine schlechte räumliche Auflösung besitzen.

Die beiden wichtigsten Neuroimagingverfahren sind derzeit die Positronen Emissions Tomographie (PET) und die funktionelle Kernspintomographie (fMRT). Sie erfassen funktionelle Veränderungen des Gehirns anhand unterschiedlicher Aspekte vaskulärer und metabolischer Veränderungen. Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF), des regionalen zerebralen Blutvolumens (rCBV) und der regionalen Blutoxygenierung stellen dabei die wichtigsten physiologischen Parameter dar.

Die funktionelle Bildgebung mithilfe der PET basiert auf dem von Kety und Schmidt entwickelten Tracer Verfahren (KETTY UND SCHMIDT 1945) und wird im wesentlichen zur bildgebenden Erfassung lokaler Veränderungen des rCBF und des rCBV genutzt (FOX ET. AL. 1986a, GRUBB ET. AL. 1978, PHELPS UND MAZZIOTTA 1985). Daneben lassen sich auch

Veränderungen des Glukose- (CMRglu) und Sauerstoffmetabolismus (CMRo₂) bildgebend erfassen (FRACKOWIAK ET. AL. 1980, PHELPS ET. AL. 1981, FOX ET. AL. 1988). Die Methode ist jedoch technisch aufwendig, sie erfordert die Applikation eines radioaktiven Tracers und hat daneben den Nachteil einer nur geringen zeitlichen Auflösung.

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) stellt derzeit die Standardmethode zur nichtinvasiven funktionellen Bildgebung des Gehirns dar. Sie besitzt im Gegensatz zur PET eine höhere räumliche und zeitliche Auflösung und erlaubt es in einzigartiger Weise, funktionelle Veränderungen des Gehirns nichtinvasiv und in direktem Bezug mit strukturell anatomischer Information darzustellen (BELLIVEAU ET. AL. 1991, KWONG ET. AL. 1992, OGAWA ET. AL. 1992, FRAHM ET. AL. 1992, BANDETTINI ET. AL. 1992). Das sog. BOLD (blood oxygen level dependent) Kontrastverfahren des fMRT ist derzeit das wichtigste Kontrastverfahren für die funktionelle Bildgebung des Gehirns und basiert auf Veränderungen der Blutoxygenierung. Das biophysikalische Prinzip von Signalintensitätsänderungen des BOLD Kontrast wird durch Veränderungen der magnetischen Suszeptibilität im Zusammenhang mit Veränderungen der Konzentration des paramagnetischen deoxy-Hb erklärt (OGAWA ET. AL. 1990, THULBORN ET. AL. 1982). Lokale Veränderungen des Blutvolumens lassen sich lediglich unter Anwendung eines intravenös applizierten paramagnetischen Kontrastmittels mithilfe des Bolus-Tracking-Verfahrens erfassen (BELLIVEAU ET. AL. 1991, ROSEN ET. AL. 1991). Neuere Entwicklungen flußsensitiver MRT-Sequenzen zur Messung des rCBF anhand des sog. Spintagging Verfahrens befinden sich derzeit noch in einem experimentellen Stadium (DETRE ET. AL. 1992, WILLIAMS ET. AL. 1992).

Veränderungen der optischen Eigenschaften des Gewebes, in Verbindung mit neuronaler Aktivität, bilden die Basis für die Anwendung neuer optischer Methoden zur funktionellen Untersuchung des Gehirns. Anhand von Messungen der Absorption von nahinfrarotem Licht im Gewebe, erlaubt es die Nahinfrarot Spektroskopie (NIRS) Veränderungen der Konzentration des oxygenierten, des deoxygenierten und des totalen Hämoglobins sowie Veränderungen des Redoxstatus der Cytochromoxidase nichtinvasiv im Hirngewebe zu messen (JÖBSIS 1977). Die Methode hat damit die Potenz, Veränderungen der vaskulären Oxygenierung und der intrazellulären Sauerstoffversorgung bei funktioneller Aktivierung des Gehirns direkt und

nichtinvasiv im Menschen zu messen.

Im Gegensatz zur fMRT und zur PET, lässt sich die derzeit noch in der Validierungsphase befindliche Methode mit geringem technischem Aufwand flexibel und wiederholt zum Langzeitmonitoring am Krankenbett nutzen. Die biochemisch spezifische und simultane Erfassung von Konzentrationsänderungen verschiedener Oxygenierungsparameter, mit vergleichsweise hoher zeitlicher Auflösung, kann damit potentiell wertvolle, zusätzliche Informationen über hämodynamische und metabolische Veränderungen bei funktioneller Aktivierung liefern und in Ergänzung zum BOLD Kontrastverfahren des fMRT, zur Aufklärung der physiologischen Bedeutung von Veränderungen der Blutoxygenierung als Kontrastmechanismus für die funktionelle Bildgebung des Gehirns beitragen. Neben der Erfassung von Veränderungen der vaskulären Oxygenierung und des intrazellulären Redoxstatus im Rahmen der neurovaskulären Kopplung, gibt es auch Hinweise dafür, daß Veränderungen der Lichtstreuung im Gewebe potentiell als Korrelat für neuronale Aktivität genutzt werden können (GRATTON ET. AL. 1995b). Die NIRS bietet damit potentiell eine wertvolle Ergänzung zu den bisher etablierten funktionellen Untersuchungsmethoden.

1.2 Bisheriger Stand der Forschung zur Anwendung der NIRS bei funktionellen Untersuchung des Gehirns.

Erste Anwendung optischer Methoden zur funktionellen Untersuchung des Gehirns erfolgten mittels der von Grinvald und Mitarbeitern entwickelten Technik des optischen Imaging intrinsischer und extrinsischer Signale am offenen Kortex im Tier. Die Technik besitzt eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung und wurde zunächst zur Untersuchung der funktionellen Architektur des visuellen Kortex genutzt. Diese Untersuchungen demonstrierten eindrucksvoll den engen Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und Veränderungen der optischen Eigenschaften des Gewebes (GRINVALD ET. AL. 1986, FROSTIG ET. AL. 1990). Die Ableitung sog. intrinsischer Signale erfolgt mithilfe von Licht im sichtbaren Bereich des Spektrums. Sie ist daher invasiv und lässt sich unter normalen Bedingungen nicht am Menschen einsetzen. Die Anwendung von nahinfrarotem Licht zum Monitoring von Veränderungen der Blutoxygenierung in lebendem Gewebe wurde erstmals durch Jobsis (JÖBSIS ET. AL. 1977)

beschrieben und eröffnete die Möglichkeit zur transkraniellen nichtinvasiven optischen Untersuchung von Veränderungen der Blutoxygenierung im Gehirn des Menschen.

Die Anwendung der NIRS beschränkte sich zunächst jedoch auf die Erfassung globaler Veränderungen der Blutoxygenierung im Gehirn des Neugeborenen (DELPY ET. AL. 1987, BRAZY 1991, BENARON ET. AL. 1992, EDWARDS ET. AL. 1988, KURTH ET. AL. 1992) und des Erwachsenen (ELWELL ET. AL. 1992, ELWELL ET. AL. 1994, HAMPSON ET. AL. 1990). Während die NIRS am Neugeborenen im wesentlichen durch die Signifikanz und Notwendigkeit der Überwachung der zerebralen Sauerstoffversorgung motiviert war, hatten die Untersuchungen am Erwachsenen zunächst im wesentlichen die Validierung der Methode zur Erfassung globaler zerebrovaskulären Veränderungen unter operativen und intensivmedizinischen Bedingungen zum Ziel. Diese Studien umfassen beispielsweise neben der Detektion intrakranieller Hämatome (GOPINATH ET. AL. 1993), die Erfassung der zerebrovaskulären Reservekapazität (SMIELEWSKI ET. AL. 1995) sowie das Monitoring globaler Veränderungen der zerebralen Oxygenierung bei Karotisendarterektomie (KIRKPATRICK ET.AL. 1995a, WILLIAMS ET. AL. 1995, SAMRA ET. AL. 1996) und bei kardiochirurgischen Eingriffen (LEVI ET. AL. 1995, NOLLERT ET. AL. 1995).

Erst in jüngster Zeit findet die transkranielle NIRS auch Anwendung zur nichtinvasiven funktionellen Untersuchung des Gehirns. Bisher wurden Untersuchungen bei funktionellen Aktivierung unter Anwendung kognitiver (CHANCE ET. AL. 1993b, VILLRINGER ET. AL. 1993, OKADA ET. AL. 1995, HOSHI UND TAMURA 1993, HOCK ET AL. 1995) motorischer (GRATTON 1995b, OBRIG ET. AL. 1996a, OBRIG ET. AL. 1996b) visueller (KATO ET. AL. 1993, VILLRINGER ET. AL. 1993, VILLRINGER ET. AL. 1994a, GRATTON ET. AL. 1995a, MEEK ET. AL. 1995, WENZEL ET. AL. 1996) und komplex psychomotorischer (OKADA ET. AL. 1993) Aktivierungsparadigmen durchgeführt. Diese Untersuchungen lassen vermuten, daß die NIRS sensitiv genug ist, um funktionell bedingte Veränderungen der zerebralen Oxygenierung zu erfassen. Als Folge funktioneller Aktivierung beschreiben die meisten Untersuchungen einen Anstieg der Blutoxygenierung sowie einen Anstieg des Gesamthämoglobins. Unterschiedliche Ergebnisse werden jedoch im Hinblick auf die Veränderungen des oxygenierten und des deoxygenierten Hämoglobins berichtet.

Die Anwendung und Interpretation der Methode wird im wesentlichen durch methodische Gesichtspunkte erschwert. Eine Hauptschwierigkeit besteht darin, daß die derzeit verfügbare NIRS Technik lediglich die spektroskopische Messung von einer einzelnen Messposition zuläßt und daher keine bildgebende Technik darstellt. Die Technik erlaubt es daher nicht, lokale Veränderungen der Blutoxygenierung in einem räumlichen und topographischen Zusammenhang zu erfassen. Daneben besitzt die Methode aufgrund der transkraniellen Anwendung eine vergleichsweise schlechte räumliche Auflösung und erlaubt nur ungenau die Differenzierung des intrazerebralen und extrazerebralen Signalbeitrages, sowie die topographische Zuordnung der zum Signal beitragenden Hirnstrukturen. Für die Erfassung und Interpretation lokaler Veränderungen der Blutoxygenierung als Zeichen lokaler neuronaler Aktivität im Rahmen der neurovaskulären Kopplung, ist jedoch die Charakterisierung des typischen räumlichen und zeitlichen Musters im topographisch-anatomischen Zusammenhang, sowie die Kenntnis der sich im Blutoxygenierungssignal widerspiegelnden physiologischen Effekte von wesentlicher Bedeutung.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Dem Einsatz der NIRS als Methode zur Erfassung lokaler Veränderungen bei funktioneller Aktivierung des Gehirns sind gegenwärtig aufgrund der unilokulären Ableittechnik Grenzen gesetzt. Die Frage, ob die mit der NIRS gemessenen Veränderungen der Blutoxygenierung als Antwort auf eine lokalisierte Aktivierung neuronaler Strukturen zu interpretieren sind, ob es sich dabei ganz oder teilweise um generalisierte Veränderungen handelt und welche Veränderung charakteristischerweise mit Bezug zu aktivierten Hirnstrukturen auftreten, läßt sich daher nur unzureichend beantworten. Dies ist auch bedeutsam in Hinblick auf methodische Besonderheiten der NIRS, die eine topographische Zuordnung der im Lichtweg befindlichen zum Signal beitragenden Strukturen nicht gestattet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher:

- 1) die räumliche Charakteristik der mithilfe der NIRS gemessenen Veränderungen der

Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung zu erfassen und in einem topographischen Bezug zu den zugrundeliegenden Hirnstrukturen zu beschreiben. Hierzu wurde ein Ansatz zur multilokulären Messung mithilfe konventioneller NIRS Technik sowie zur bildgebenden Darstellung der Daten entwickelt. Anhand der somatotopischen Gliederung des motorischen Kortex wurde mithilfe verschiedener Stimulationsparadigmen geprüft, ob es sich dabei um spezifische Veränderungen als Folge lokaler Aktivierung unterschiedlicher Hirnareale handelt. Die Kombination der Messungen mit dem hochauflösendem dreidimensionalen MRT sollte Auskunft darüber geben, in welchem topographischen Bezug Veränderungen der einzelnen Oxygenierungsparameter zu den zugrundeliegenden Hirnstrukturen stehen.

- 2) Im zweiten Teil der Arbeit sollten physiologische Einflußfaktoren, insbesondere der Zusammenhang zwischen Veränderungen des Blutflusses und der Blutoxygenierung im Zeitverlauf untersucht werden. Dies erforderte die simultane und dynamische Erfassung von Veränderungen des rCBF und der Blutoxygenierung mit entsprechend hoher zeitlicher Auflösung. Derzeit steht keine Methode zur Verfügung, die es erlaubt den rCBF mit entsprechend hoher zeitlicher Auflösung im Menschen direkt und nichtinvasiv zu messen. Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses gehen jedoch mit Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) im entsprechenden intrakraniellen versorgenden Gefäß einher und lassen sich nichtinvasiv mit hoher zeitlicher Auflösung mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) erfassen (AASLID ET. AL. 1982). Unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen lassen sie Rückschlüsse auf Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses zu. Messungen der Blutoxygenierung wurden daher mit simultanen Messungen der Blutflußgeschwindigkeit in der dieses Gebiet versorgenden A. cerebri media (MCA) kombiniert.

Die folgenden Fragen sollten geklärt werden:

Stellen die mit der NIRS gemessenen Veränderungen der Blutoxygenierung ein lokales Phänomen dar und welche räumliche und zeitliche Charakteristik haben diese Veränderungen?

Korrelieren diese Veränderungen mit intrakraniellen hämodynamischen Veränderungen und

in welcher Beziehung stehen hämodynamische Veränderungen mit den Veränderungen der Oxygenierungsparameter im Zeitverlauf?

2 Material und Methoden

2.1 Die Nahinfrarot Spektroskopie (NIRS)

Die Nahinfrarot Spektroskopie (NIRS) ist eine optische Methode, die es ermöglicht anhand der Absorptionsänderungen von Licht im nahinfraroten Wellenlängenbereich transkraniell Konzentrationsänderungen von oxygeniertem (Δ [oxy-Hb]) und deoxygeniertem Hämoglobin (Δ [deoxy-Hb]) sowie Änderungen des Redoxstatus der Cytochromoxidase (Δ Cyt-O₂) im lebenden Gewebe nichtinvasiv und kontinuierlich zu messen. Die Messungen der Absorption im Gewebe erfolgen grundsätzlich analog dem Prinzip der Absorptionsspektrophotometrie, wie sie als in vitro Technik in weiten Bereichen der klinischen und analytischen Chemie Anwendung findet.

Die Anwendung in-vivo basiert auf der Transparenz von lebendem Gewebe für nahinfrarotes Licht und den spezifischen Absorptionseigenschaften der Chromophore Hämoglobin und Cytochromoxidase, die die wichtigsten Absorber im menschlichen Gewebe darstellen. Besonderheiten ergeben sich bei der in vivo Anwendung dieses Prinzips der Absorptionsmessung aufgrund der Wechselwirkung von Licht mit stark streuendem Gewebe. Im folgenden wird zunächst das biophysikalische Prinzip der Absorptionsspektroskopie beschrieben. Nachfolgend werden Grundvoraussetzungen sowie Besonderheiten der Anwendung der NIRS in vivo, sowie deren Bedeutung für die in vivo Messungen der Blutoxygenierung veranschaulicht.

2.1.1 Biophysikalische Grundlagen

Licht verschiedener Wellenlängen mit der Ausgangsintensität I_0 wird beim Durchtritt durch eine Lösung, in der lichtabsorbierende Moleküle gelöst sind, in seiner Intensität geschwächt (I). Das Verhältnis zwischen I zu I_0 wird als Transmission T definiert. Die Transmission stellt eine exponentielle Funktion der Konzentration des absorbierenden Stoffes dar. Die Abschwächung (A) der Lichtintensität ist demnach der Logarithmus aus I zu I_0 . Sie wird in Einheiten optischer Dichte (OD) gemessen. Das Lambert-Beer'schen Gesetz beschreibt die Beziehung zwischen Absorption und der Konzentration eines Chromophors im Medium nach der folgenden Gleichung.

LAMBERT-BEERSCHES GESETZT

$$A = \log[I_0/I] = \alpha \cdot c \cdot d$$

A = Absorption in OD

I₀ = Intensität des eingestrahnten Lichtes

I = Intensität des austretenden Lichtes

α = spezifischer Extinktionskoeffizient (μmolar⁻¹ • cm⁻¹)

c = Konzentration der Substanz in der Lösung (μmolar)

d = Wegstrecke des Lichtes in der Lösung (cm)

Demnach gilt, daß die Absorption (A) proportional zur Konzentration des gelösten Stoffes (c), dem spezifischen, wellenlängenabhängigen Extinktionskoeffizienten (α) sowie der optischen Pfadlänge ist.

Der Extinktionskoeffizient stellt eine Konstante dar, und beschreibt die spezifischen Absorptionseigenschaften eines Stoffes in Abhängigkeit von der Wellenlänge. Jedes Chromophor läßt sich anhand seiner spezifischen wellenlängenabhängigen Absorptionseigenschaften charakterisieren und trägt bei gegebener Wellenlänge und gleicher Konzentration in unterschiedlichem Maß zur Absorption bei. Das Produkt von αc wird als Absorptionskoeffizient des absorbierenden Mediums bezeichnet (μ_α) und beschreibt den Zusammenhang zwischen der Konzentration des gelösten Stoffes und dem Grad der Absorption im Medium. Zur spezifischen Messung der Absorption nutzt man Licht einer Wellenlänge bei der der zu bestimmende Stoff sein Absorptionsmaximum hat. In einer Lösung in der lediglich ein Chromophor vorhanden ist entspricht $A = \mu_{\alpha}$. Sind in einer Lösung mehrere, unterschiedliche absorbierende Substanzen enthalten, so ergibt sich der Gesamtextinktionskoeffizient aus der linearen Summe der Einzelkoeffizienten jedes Stoffes. Zur differentiellen Konzentrationsbestimmung mehrerer

Chromophore ist daher die Messung mit unterschiedlichen Wellenlängen notwendig.

$$A = [\alpha_1 c_1 + \alpha_2 c_2 + \dots \alpha_n c_n] d$$

Der Einfluß des Messvolumens wird über die optische Weglänge (d) der Photonen erfaßt und entspricht in nichtstreuenden Lösungen der geometrischen Distanz zwischen Sender und Detektor.

2.1.2 Das optische Fenster des Gewebes

Im nahinfraroten Wellenlängenbereich zwischen 700 und 900 nm weist Licht eine gute Transmission im Gewebe auf (JÖBSIS 1977). Unterhalb von 700 nm schränkt intensive Hämoglobinabsorption in der Haut und oberhalb von 900 nm die starke Wasserabsorption die Transmission von Licht im Gewebe ein (ELWELL ET. AL. 1992). Der Bereich zwischen 700 und 900 nm wird daher auch als bio-optisches Fenster bezeichnet. Da der Anteil der Absorption stark abnimmt, die Streuung jedoch relativ gleichbleibt (JÖBSIS 1977, SVAASAND UND ELLINGSEN ET. AL. 1983) kann das NIR-Licht eine Eindringtiefe von bis zu mehreren Zentimetern im Gewebe (WAN ET. AL 1981, CHANCE ET. AL. 1988) erreichen. Dies ermöglicht die nichtinvasive Messung der Absorption auch in tiefergelegenen Gewebestrukturen.

Die Menge des transmittierten NIR-Lichtes wird bei gegebener Wellenlänge vom Gewebevolumen und von der Gewebezusammensetzung bestimmt (WAN ET. AL. 1981). Nahinfrarotes Licht durchdringt auch sehr dichtes Gewebe wie z.B. Knochen vergleichsweise gut und weist auch, nachdem es extrazerebrale Strukturen passiert hat, noch genügend Intensität auf um Messungen im Hirngewebe zu ermöglichen (WAN ET AL 1981, SVAASAND UND ELLINGSEN 1983).

2.1.3 Absorptionseigenschaften von Hämoglobin und Cytochromoxidase

Im Nahinfraroten Wellenlängenbereich sind Hämoglobin und Cytochromoxidase die wichtigsten Absorber. Oxygeniertes Hämoglobin, deoxygeniertes Hämoglobin sowie die oxidierte Form der Cytochromoxidase lassen sich anhand ihrer spezifischen Absorptionsspektren (WRAY ET. AL. 1988, JÖBSIS-VANDERVLiet ET. AL. 1988) differenzieren. Abbildung 1a zeigt die Absorptionseigenschaften von Hämoglobin im optischen Fenster des NIR Bereichs. Das Absorptionsmaximum von reduziertem Hämoglobin liegt am unteren Ende des Nahinfraroten Spektrums während oxygeniertes Hämoglobin ein Absorptionsmaximum bei 850 nm aufweist.

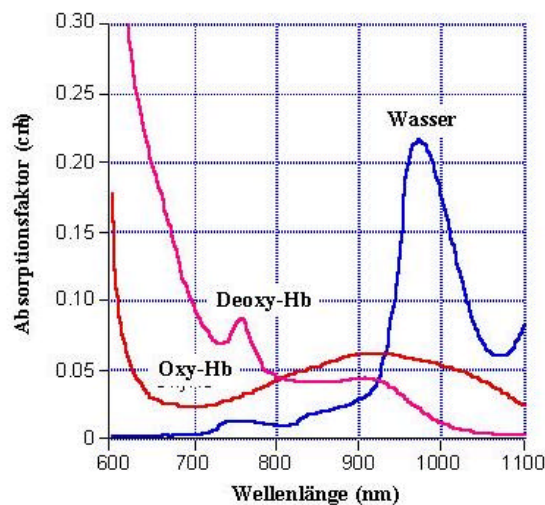
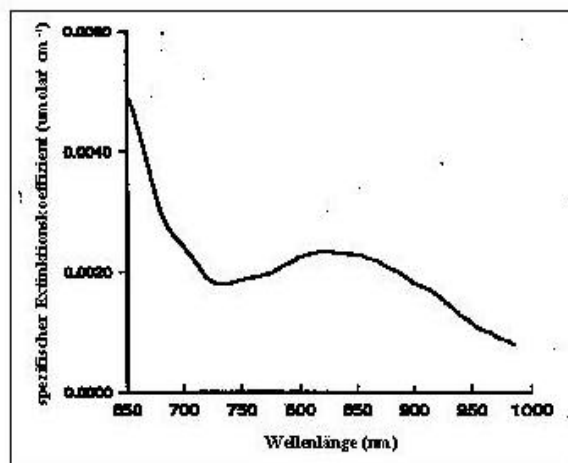


Abb. 1: a) Absorptionsspektren von oxygeniertem (oxy-Hb) und deoxy-geniertem Hämoglobin (deoxy-Hb) im optischen Fenster des nahin-fraroten Wellenlängenbereich (650 - 1000 nm). Der Schnittpunkt der Spektren von oxy-Hb und deoxy-Hb bei 800 nm beschreibt den sog. isosbestischen Punkt (aus: YODH UND CHANCE 1995).

Die beiden Absorptionsspektren schneiden sich bei 800 nm im sogenannten isosbestischen Punkt. Bei dieser Wellenlänge ist der Anteil der Absorption für beide Chromophore gleich und erlaubt die Bestimmung der Gesamthämoglobinkonzentration unabhängig vom Oxygenierungszustand der beiden Chromophore. Die differenzielle Bestimmung von Absorptionsänderungen der einzelnen Chromophore erfolgt mittels Messung mit mehreren Wellenlängen im Bereich der Absorptionsmaxima (WRAY 1988, COPE UND DELPY 1988, CHANCE ET. AL. 1991).

Die oxidierte Form der Cytochromoxidase besitzt eine schwache Absorptionsbande mit einem Maximum zwischen 820 und 840 nm während das Absorptionsmaximum der reduzierten Form der Cytochromoxidase im sichtbaren Bereich des Spektrums liegt. Die Absorptionsbande im NIR Bereich kommt durch Absorption der oxydierten Kupferanteile (CuA Zentrum) des Enzyms zustande, während die Hämanteile im Bereich des sichtbaren Lichtes absorbieren (JÖBSIS-VANDERVLiet ET. AL. 1988). Bei Reduktion des Enzyms verschwindet die Absorptionsbande im NIR Bereich (FERRARI ET. AL. 1990). Absorptionsänderungen der oxydierten Form der Cytochromoxidase spiegeln daher Veränderungen im Redoxzustand des Enzyms wieder. Die spektroskopische Messung der oxydierten Form der Cytochromoxidase ist schwierig, da das Spektrum eine starken Überlappung mit der des Hämoglobins aufweist und das Enzym im Vergleich zum Hämoglobin in wesentlich geringerer Konzentration im Gewebe vorkommt. Daneben besteht Unklarheit darüber, ob die in vitro charakterisierten Spektren den Verhältnissen in vivo entsprechen (COOPER ET. AL. 1994).



b) Differenzspektrum (der oxydierten und reduzierten Form) der Cytochromoxidase (aus WRAY ET. AL.).

2.1.4 Die Anwendung der NIRS in-vivo. Wechselwirkung von Licht mit Gewebe

Wenn Licht Gewebe durchdringt, kommt es zur Absorption und zur Streuung. Sowohl die Absorption, wie auch die Streuung tragen zur Abschwächung der Lichtintensität und damit als optische Parameter zur Messung bei.

Absorption von NIR Licht kommt im Hirngewebe vorwiegend durch Hämoglobin zustande. Es ist in vergleichsweise hoher Konzentration im Gewebe enthalten. Im Gegensatz zu anderen absorbierenden Substanzen, ändert sich die Absorption von Hämoglobin in Abhängigkeit von der Konzentration und dem Oxygenierungszustand (variabler Absorber). Andere Chromophore, wie Melanin, Lipide, Bilirubin und Wasser tragen demgegenüber lediglich als fixe Absorber nur in geringfügigem Maß (weniger als 10%) zur Absorption im NIR Bereich bei. Der Anteil der Absorption durch diese Stoffe kann jedoch lokal aufgrund unterschiedlicher Gewebeszusammensetzung variieren und kann bei pathologischen Veränderungen an Bedeutung gewinnen.

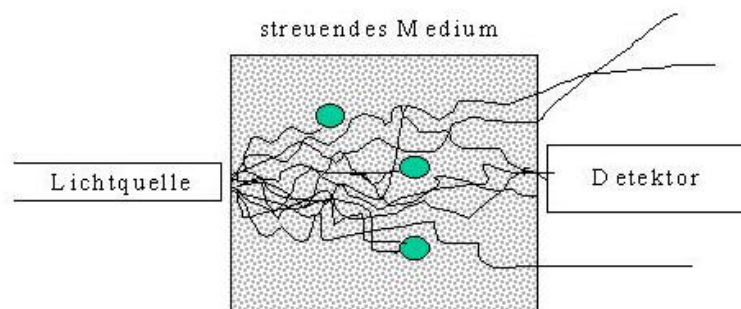


Abb. 2.: Effekt von Absorption und Streuung auf die Lichtintensität und den Lichtweg der Photonen im Gewebe.

Gewebe ist ein stark streuendes Medium. Streuung kommt durch die diffuse Richtungsänderung von Photonen beim Zusammentreffen mit im Gewebe enthaltenen Teilchen zustande. Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Photon im Gewebe gestreut wird, hängt von der Gewebeszusammensetzung, -beschaffenheit und -dichte ab. Der Streukoeffizienten μ_s gibt ein Maß für die Streuung. In lebenden Geweben kommt es aufgrund der inhomogenen Gewebeszusammensetzung zu multipler Streuung. Sie wird im wesentlichen an Grenzflächen verursacht, wo es durch Änderungen der Refraktärindizes zur Lichtbrechung kommt. Solche Grenzflächen sind auf mikroskopischer Ebene z.B. Zellmembranen und Zellbestandteile (BEAUVOIT ET AL 1995) oder Grenzflächen makroskopischer Strukturen wie Knochen, weiße und graue Substanz und Haut.

Die diffuse Streuung im heterogenen Gewebe hat im wesentlichen zwei Effekte: sie trägt neben der Absorption zum Lichtverlust bei da nicht alle eingestrahnten Photonen den Detektor erreichen und die Wegstrecke der detektierten Photonen verlängert sich (SEVICK ET. AL. 1992).

2.1.5 Methoden zur differentiellen Erfassung von Absorption und Streuung im Gewebe

Die Ausbreitung der Photonen (sog. Photonenmigration) im Gewebe läßt sich nicht direkt erfassen. Eine Differenzierung des Effektes von Streuung und Absorption auf die gemessene Lichtintensität, und damit die quantitative Bestimmung von absorbierenden Stoffen im Gewebe ist daher anhand von Messungen der Lichtintensität mit konventionellen Methoden nicht möglich und stellt das größte Problem bei der Anwendung der NIRS in vivo dar.

Der Lichttransport im Gewebe läßt sich jedoch mithilfe unterschiedlicher Theorien stark vereinfacht erklären. Die bekannteste ist die Diffusionstheorie, nach der die Ausbreitung von Licht im Gewebe ähnlich der Hitzediffusion erfolgt und mathematisch beschrieben werden kann (ARRIDGE ET. AL. 1992, LAKOWICZ ET. AL. 1990, FARRELL ET. AL. 1992, BONNER ET. AL. 1987, SEVICK ET. AL. 1992). Diese Theorien gehen von homogenen optischen Eigenschaften des Gewebes aus und berücksichtigen im allgemeinen nicht den Einfluß unterschiedlicher Grenzflächen im Gewebe. Der Einfluß, solcher zusätzlicher Faktoren auf die Ausbreitung des Lichtes im Gewebe, läßt sich anhand von Modellen und mittels Monte Carlo Simulation theoretisch untersuchen und mit real erhobene Ergebnissen vergleichen (CHANCE ET. AL. 1988, FISHKIN UND GRATTON 1993, BOAS ET. AL. 1994, PATTERSON UND WILSON 1991). Die Kenntnisse aus solchen Photonenmigrationsmodellen bilden die Grundlage zur quantitativen und differentiellen Bestimmung des Effektes der Absorption und der Streuung auf die in vivo gemessene Lichtintensität mithilfe neuerer zeit- und frequenz- aufgelöster Techniken (YODH UND CHANCE 1995).

Die Zeitdauer der Photonenmigration steht in enger Beziehung zu den Streueigenschaften des Gewebes und bildet die Grundlage zur simultanen Messung von Absorption und Streuung mittels

frequenzaufgelöster und zeitaufgelöster Spektroskopie. Diese Techniken gewinnen mit zunehmender Weiterentwicklung das Potential der simultanen Messung von Absorption und Streuung. Da diese Techniken nicht nur für die quantitative Messung der Blut- und Gewebeer-oxygenierung sondern auch für die Entwicklung bildgebender NIRS Techniken von besonderer Bedeutung sind sollen sie hier kurz besprochen werden.

2.1.5.1 Zeitaufgelöste Meßtechnik (Time of flight Technik)

Die zeitaufgelöste Spektroskopie (CHANCE ET. AL. 1988, DELPY ET. AL. 1988, PATTERSON ET. AL. 1989, SEVICK 1991) erfaßt den Effekt der Streuung über die Bestimmung der Laufzeit, die die Photonen vom Sender auf ihrem Weg durch das Gewebe bis zum Detektor benötigen. Ultrakurze Laserpulse werden in das Gewebe emittiert und mit einem Detektor, der an eine ultraschnelle Kamera angeschlossen ist, wiederaufgefangen. Als Zeitreferenz wird ein Teil des Laserpulses gleichzeitig direkt zur Kamera geleitet. Die Laufzeitverteilung gibt ein Maß für die Streuung im Gewebe. In Abhängigkeit von der zurückgelegten Distanz der Photonen findet sich ein exponentieller Abfall der Flugzeit. Unter der Voraussetzung, daß die Photonen das Gewebe mit konstanter Geschwindigkeit durchdringen, erlaubt die Messung der Laufzeit die Berechnung der optischen Wegstrecke im Gewebe nach der Gleichung:

$$L = c \cdot t \text{ (L = optische Pfadlänge; c = Geschwindigkeit; t = Zeit).}$$

2.1.5.2 Frequenzaufgelöste Meßtechnik (Phasenmodulationstechnik)

Eine andere Möglichkeit der Bestimmung des Effektes der Streuung bieten frequenzaufgelöste Messungen (CHANCE ET. AL. 1992, SEVICK ET AL. 1991, ARRIDGE ET. AL. 1992). Die Intensität einer Lichtquelle kann mit einer Frequenz von bis zu mehreren hundert MHz moduliert werden. Dies führt zu einer 'wellenförmigen' Ausbreitung des Lichtes im Gewebe. Aufgrund der Streuung kommt es zu einer Phasenverschiebung des frequenzmodulierten Lichtes, die sich mittels geeigneter Messtechniken erfassen läßt. Im Vergleich zu einer Referenz bei einer Pfadlänge von 0 läßt sich die Phasenverschiebung absolut bestimmen und damit die mittlere Pfadlänge des Lichtes im Gewebe berechnen. Spektrometer mit intensitätsmodulierten La-

serdioden erlauben auf diese Weise die absorptionsspektroskopische Messung und die simultane Messung der optischen Pfadlänge bei mehreren Wellenlängen. Diese Technik ermöglicht die unmittelbare Korrektur der Lichtintensitätsänderungen von Variationen der Pfadlänge in Echtzeit. Die Technik hat den Vorteil, daß die gesamte optische Pfadlänge bestimmt wird. Sie ist daher relativ unempfindlich gegenüber Bewegungsartefakten und erfordert nicht mehr die Bestimmung der geometrischen Weglänge d . Die phasenmodulierte Spektroskopie ist technisch weniger aufwendig als die zeitaufgelöste Meßmethode und läßt sich daher auch flexibel am Krankenbett nutzen.

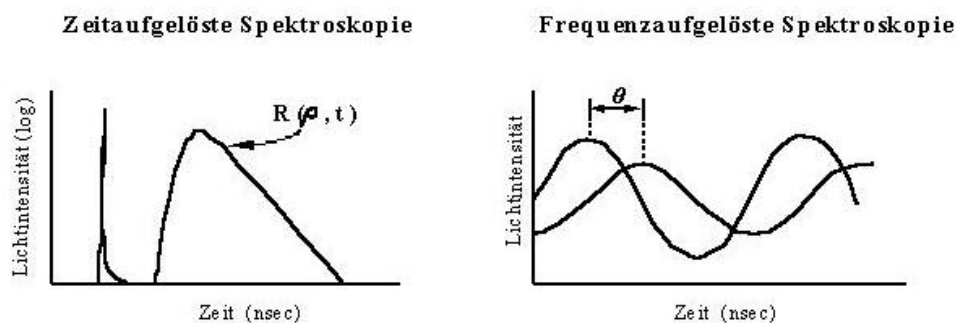


Abb. 3:: Prinzip der zeitaufgelösten und der frequenzaufgelösten Technik der NIRS.

2.1.5.3 Ganzspektrum-Nahinfrarot-Spektroskopie

Mithilfe eines CCD Spektrophotometers lassen sich Messungen über den gesamten spektralen Bereich des Nahinfraroten Wellenlängenbereiches vornehmen (COPE ET. AL. 1989). Dies erlaubt die Bestimmung der Wasserabsorption als Referenzchromophor. Wasser ist in relativ konstanter und bekannter Konzentration im Gewebe enthalten. Das Wasserspektrum zeigt ein Absorptionsmaximum bei 975 nm und weniger deutliche Absorptionspeaks bei 820 und 760 nm.. Nach Matcher und Cooper (MATCHER ET. AL. 1994, COOPER ET. AL. 1996) läßt sich, bei bekannter Wasserkonzentration im Gewebe mithilfe der second differential analysis durch die Messung der Amplitude mehrerer Wasserabsorptionsspektren (bei 730 und 830 nm) die mittlere optische Pfadlänge in einem Medium bestimmen. Eine Erweiterung dieses Ansatzes ermöglicht auch die absolute Bestimmung der deoxy-Hämoglobinkonzentration sowie der Quantifizierung von Konzentrationsänderungen anhand von Differenzspektren des Hämoglobins (COOPER ET.

AL 1996). Im Gegensatz zur zeit- und frequenz aufgelösten Technik basiert die Ganzspektrum-NIRS Technik lediglich auf der Messung der Absorption und stellt daher strenggenommen keine Methode zur direkten Erfassung der Streuung dar. Die hohe spektrale Auflösung des Ganzspektrum Ansatzes kann jedoch zu einer genaueren Bestimmung der Chromophore insbesondere auch der Bestimmung des Cytochromoxidase-Signals genutzt werden.

2.1.6 Quantifizierung von NIRS Messungen mit konventionellen Methoden.

Die Konzentration eines Chromophores läßt sich anhand der Absorption nach dem Lambert-Beer'schen Gesetzes wie folgt berechnen:

$$C = A \cdot \alpha^{-1} \cdot d^{-1}$$

Die Anwendung des Lambert Beerschen Gesetzes gilt jedoch strenggenommen nur für nicht-streuende Medien da nur hier ein lineares Verhältnis zwischen Absorption und Konzentration des zu bestimmenden Chromophores besteht. Zur Konzentrationsbestimmung eines Chromophores in stark streuenden Medien muß der Effekt der Streuung auf die Lichtintensität sowie die optische Pfadlänge berücksichtigt werden. Da mit den gängigen konventionellen Meßsystemen eine differenzielle Bestimmung von Absorption und Streuung im Gewebe nicht möglich ist, erfolgt die Quantifizierung von Absorptionsmessungen in stark streuenden Geweben anhand eines modifizierten Lambert-Beer'sches Gesetzes (COPE ET. AL. 1987, WYATT 1986) wie folgt:

$$A = \lg I_0/I = \alpha \cdot c \cdot d \cdot B + G$$

α = Absorptionskoeffizient

c = Konzentration des Chromophors

d = geometrische Distanz zwischen Sender und Empfänger

B = Faktor für die Verlängerung der optischen Wegstrecke der Photonen

G = Faktor für Lichtverlust

Dabei berücksichtigt G den Anteil des Lichtverlust durch Streuung und B die Verlängerung der

optischen Wegstrecke der Photonen. Da der Lichtverlust (G) nicht bestimmt werden kann, ist eine absolute Quantifizierung der gemessenen Chromophore in streuenden Medien auch mithilfe des modifizierten Lambert-Beer'schen Gesetzes nicht möglich. Unter der Voraussetzung, daß der Effekt der Streuung und damit G und B über die Messzeit konstant bleiben, lassen sich Konzentrationsänderungen wie folgt berechnen:

$$\Delta C = \Delta A / \alpha \cdot d \cdot B$$

Der Effekt der Streuung auf die optischen Pfadlänge wird mithilfe eines sog. differentiellen Pfadlängenfaktors (DPF) berücksichtigt. Dieser DPF stellt einen experimentell ermittelten dimensionslosen Skalierungsfaktor für die Verlängerung der mittleren Weglänge der Photonen pro Zentimeter geometrischer Distanz zwischen Sender und Empfänger dar. Dementsprechend, läßt sich durch Multiplikation des DPF mit der jeweiligen geometrischen Distanz d zwischen Sender und Detektor näherungsweise die mittleren Pfadlänge des Lichtes im Gewebe errechnen.

Der DPF ist wesentlich abhängig von der Gewebezusammensetzung, der Wellenlänge (ESSENPREIS ET. AL. 1993) und der Optodengeometrie (VAN DER ZEE ET AL. 1990). Die aus der Literatur bekannten DPF Werte stammen aus Messungen mithilfe der Time-of-flight-Technik (VAN DER ZEE ET. AL. 1992) und der Phasenmodulationstechnik (DUNCAN ET. AL. 1995, BENARON ET AL. 1995). Sie wurden unter bestimmten Voraussetzungen an einer unterschiedlichen Anzahl von Probanden eines Kollektivs (Neugeborene und Erwachsene) und für unterschiedliche Gewebearten (Muskel, Gehirn) ermittelt und stellen einen Durchschnittswert für das entsprechende Gewebe dar. Interindividuellen anatomischen oder meßgeometrischen Unterschieden kann mit dieser Berechnungsmethode daher nicht Rechnung getragen werden. Sie resultieren daher in Ungenauigkeit bei der Berechnung mittels eines konstanten DPF Wertes. In Abhängigkeit von der zur Pfadlängenbestimmung benutzten Technik, wird eine Variationsbreite des DPF von bis zu 15% im jeweiligen Untersuchungskollektiv angegeben (DUNCAN ET. AL. 1995). Entsprechend groß ist die Fehlerbreite bei der Berechnung der Konzentrationsänderungen unter Anwendung dieses Verfahrens einzuschätzen. Die Anwendung des DPF ermöglicht jedoch näherungsweise die Quantifizierung der Messungen mit konventionellen NIRS Systemen, die zur Messung der Absorptionsänderungen eine kontinuierliche Lichtquelle nutzen und daher keine Informationen zur Bestimmung der optischen Wegstrecke beinhalten.

2.1.7 Messvolumen und signalgebende Strukturen

Das Messvolumen wird wesentlich von der geometrischen Anordnung von Lichtquelle und Detektor bestimmt (VAN DER ZEE ET. AL. 1990). Beim Erwachsenen erfolgen die Messungen aufgrund der Dichte des Gewebes im sog. Reflektionsmodus. Aufgrund der starken Streuung kommt es zur Ablenkung des Lichtes im Gewebe und ein Teil des vom Sender eingestrahlt Lichtes kann von einem Detektor in einigen Zentimetern Abstand wieder aufgenommen werden (siehe Abbildung 4). Modellrechnungen zeigen, daß die Photonen bei Messungen im Reflektionsmodus schematisch ein halbkreisförmiges Gewebevolumen zwischen Sender und Empfänger durchdringen (CHANCE ET. AL.1988, BONNER ET. AL.1987, PATTERSON ET. AL. 1989, GRATTON ET. AL. 1994).

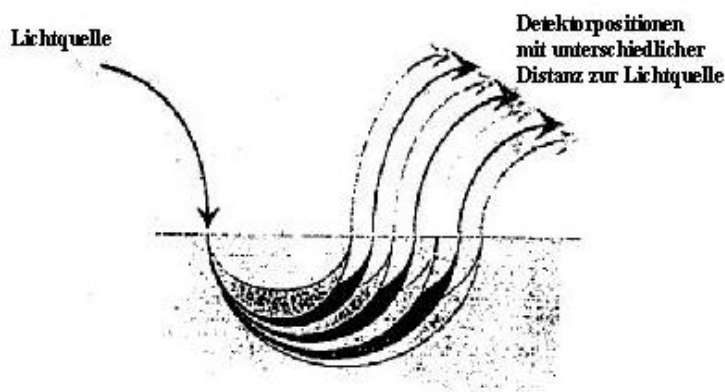


Abb. 4: Schematische Darstellung des angenommenen Lichtweges und des Messvolumens bei Messungen im Reflektionsmodus bei unterschiedlicher geometrischer Distanz von Lichtquelle und Detektor (modifiziert nach GRATTON ET. AL. 1994).

Die Eindringtiefe ist wesentlich abhängig vom Interoptodenabstand. Mit zunehmendem Interodenabstand wird der Lichtweg länger und die Eindringtiefe im Gewebe nimmt zu (VAN DER ZEE ET. AL. 1990, GRATTON ET. AL. 1994). Entsprechend wird der Beitrag extrazerebraler Strukturen geringer und der intrazerebrale Signalanteil nimmt zu (McCORMICK ET. AL. 1992, HARRIS ET. AL. 1993). Die durchschnittliche Eindringtiefe beträgt nach theoretischen Berechnungen ungefähr die Hälfte des Interoptodenabstandes (GRATTON ET. AL. 1994, CHANCE ET. AL. 1988). Um kortikales Gewebe zu erreichen wurde in der vorliegenden Untersuchung daher ein Interoptodenabstand von 3,5 cm gewählt. Die räumliche Auflösung läßt sich nicht exakt bestimmen, wird jedoch auf wenige cm^3 geschätzt. Eine

verbesserte räumliche Auflösung kann vermutlich durch die selektive Messung von Photonen mit einer bestimmten Pfadlänge (time-gating), unter Anwendung von zeitaufgelösten Techniken erreicht werden (SHINOHARA ET. AL. 1993, BENARON ET. AL. 1993), während Messungen mit unterschiedlichem Interoptodenabstand möglicherweise eine selektive Tiefenauflösung ermöglichen (GRATTON ET. AL. 1994).

Der Beitrag unterschiedlicher Gewebestrukturen zum Absorptionssignal ist abhängig vom Ausmaß der jeweiligen Blutversorgung. Der extrazerebrale Signalanteil kommt vorwiegend durch die Hautdurchblutung und die Blutversorgung innerhalb der Spongiosa des Schädelknochens zustande. Aufgrund des quantitativen Anteils an der Gefäßversorgung werden intrazerebral vorwiegend arterioläre und venöse Mikrozirkulation erfaßt. Dementsprechend tragen größere Gefäße vermutlich nur unwesentlich zur Absorption bei (LIU ET. AL. 1995).

2.1.8 Die Messparameter und ihre physiologische Bedeutung

2.1.8.1 Hämoglobin

Das Hämoglobin ist als Trägersubstanz von Sauerstoff und Wasserstoffionen die Schlüsselsubstanz im Blutgastransport und Säure-Base-Haushalt. Aufgrund seiner spezifischen Struktur besitzt Hämoglobin die Möglichkeit Sauerstoff reversibel zu binden. Durch die Bindung eines O₂ Moleküls je Hämanteil entsteht das Oxyhämoglobin, durch Abgabe das Deoxyhämoglobin. Die Sauerstoffsättigung erfolgt in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck im Blut entsprechend dem in der Sauerstoffbindungskurve beschriebenen Zusammenhang. Bei der Bindung von O₂ an das Eisen des Häm handelt es sich um eine Komplexbindung, bei das Eisen zweiwertig bleibt. Im Gegensatz zur irreversiblen chemischen Bindung der Oxidation, wird dieser Vorgang Oxygenierung bzw. Deoxygenierung genannt. Die mit diesem Vorgang verbundene Änderung der Quartärstruktur des Hämoglobinmoleküls geht mit einer Änderung des Absorptionsspektrums einher (siehe Absorptionscharakteristik) und erklärt die oxygenierungsabhängigen Absorptionseigenschaften des Hämoglobins (LÖFFLER ET. AL. 1985).

Die Blutoxygenierung hängt unter physiologischen Bedingungen von der Durchblutung und vom

O₂ Verbrauch des Gewebes ab. Konzentrationsänderungen des oxygenierten ($\Delta[\text{oxy-Hb}]$) und des deoxygenierten ($\Delta[\text{deoxy-Hb}]$) Hämoglobins reflektieren damit Veränderungen der vaskulären Oxygenierung in Abhängigkeit von Änderungen der regionalen Durchblutung und des Sauerstoffmetabolismus im durchstrahlten Gewebevolumen.

Die Berechnung der Gesamthämoglobinkonzentration ($\Delta[\text{total-Hb}]$) erfolgt aus der Summe von $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ und $\Delta[\text{deoxy-Hb}]$ und gibt näherungsweise einen Hinweis auf Veränderungen des korpuskulären Blutvolumens (WYATT ET. AL. 1990).

Das $\Delta[\text{diff-Hb}]$ wird berechnet aus der Differenz aus $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ und $\Delta[\text{deoxy-Hb}]$. Es stellt einen Index für Gesamtveränderungen der Blutoxygenierung dar, und gibt unter bestimmten Voraussetzungen einen Hinweis auf Veränderungen der Sauerstoffsättigung des Blutes.

2.1.8.2 Cytochromoxidase (Cytochrom aa3)

Die Cytochromoxidase (Cytochrom a,a3) ist die terminale Oxidase der Atmungskette. Das Enzym durchzieht die innere Mitochondrienmembran und katalysiert im Rahmen der oxidativen Phosphorylierung mehr als 90% des im Gewebe metabolisierten Sauerstoffs. Der oxidative Sauerstoffmetabolismus ist für den größten Teil der ATP Produktion und damit für die Energieversorgung der Zellen verantwortlich. Die Cytochromoxidase stellt daher einen wesentlichen Indikator für den Energiezustand der Zelle dar (NEWSHOLME UND LEECH 1994).

Die Cytochromoxidase besteht aus vier metallischen Redoxzentren, zwei Hämgruppen (Fe_a und Fe_a3) und zwei proteingebundenen Kupferzentren (Cu_A und Cu_B) (JÖBSIS 1977), die bei der Elektronenübertragung des Enzyms ihren Redoxzustand ändern. Die beiden Hämgruppen verhalten sich in der Lichtabsorption und in ihrem Redoxpotential verschieden und werden als Cytochrom a und Cytochrom a3 bezeichnet. Insgesamt werden jeweils 4 Sauerstoffelektronen in einer stufenweisen Reduktion auf den Sauerstoff übertragen (CHANCE ET. AL. 1962) Cu_B und Fe_a3 (Häm a3) bilden den O₂-Bindungsort des Enzyms. Nur sie reagieren direkt mit Sauerstoff, übernehmen Elektronen von Fe_A und Cu_A und katalysieren die Reduktion von Sauerstoff (NEWSHOLME UND LEECH 1994). Bei der für die Wasserbildung erforderlichen

Protonenwanderung entsteht ein elektrochemisches Potential, das für die ATP-Bildung verantwortlich ist (chemiosmotische Hypothese) (MITCHELL 1961).

Wenn kein Sauerstoff als Elektronenakzeptor vorhanden ist (Sauerstoffmangel) kommt es zur Elektronenansammlung d.h. zur Reduktion in allen vier Zentren des Enzyms (CHANCE ET.AL. 1966). Die Zunahme der oxydierten Form der Cytochromoxidase läßt sich über das im nahinfraroten Wellenlängenbereich absorbierende Kupferzentrum Cu_A detektieren (JÖBSIS 1977). Die Messungen reflektieren Veränderungen im Verhältnis zwischen oxydierter und reduzierter Form des Enzyms und bieten daher potentiell eine Möglichkeit direkt Informationen über Sauerstoffangebot und Energiehaushalt in der Zelle zu erhalten (TSUJI ET. AL. 1995. Bei einer zeitlichen Auflösung im Sekundenbereich, ließen sich damit frühzeitig anoxische und ischämische Zellschädigungen detektieren. Die Interpretation der Messungen der Cytochromoxidase ist jedoch umstritten und wird neben den methodischen Schwierigkeiten auch durch noch offene Fragen der genauen physiologischen Bedeutung und Funktionsweise der Cytochromoxidase erschwert. Die Ergebnisse der Messungen der Cytochromoxidase sind daher in der vorliegenden Arbeit nicht enthalten.

2.1.8.3 Streuung

Der Streuung wurde bisher im wesentlichen nur eine Bedeutung im Hinblick auf methodische Gesichtspunkte bei der Quantifizierung des NIRS Signals beigemessen. Mit der Entwicklung von Techniken, die es erlauben die Streueigenschaften des Gewebes direkt zu erfassen (s.o.), können diese grundsätzlich selbst auch als physiologisches Signal genutzt werden. Der enge Zusammenhang zwischen Streuung und Refraktärindex des Gewebes erlaubt potentiell die Differenzierung lokaler Unterschiede in der Gewebezusammensetzung und bietet damit potentiell die Möglichkeit die optischen Eigenschaften auch zur strukturellen Bildgebung zu nutzen. Erste Ansätze zur bildgebenden Anwendung wurden bereits vorgestellt (BENARON ET. AL. 1993 CHANCE ET. AL. 1993a, SHINOHARA ET. AL. 1993).

Daneben gibt es experimentelle Hinweise, daß neuronale Aktivität mit transienten Veränderun-

gen der Streueigenschaften im durchstrahlten Gewebe einhergehen (COHEN 1973). Solche Veränderungen in den optischen Eigenschaften von Nervengewebe bei neuronaler Aktivität wurden erstmals durch Hill und Keynes beschrieben (HILL UND KEYNES 1949). In vitro Experimente in Zellpräparationen (STEPNOSKI ET. AL. 1991), an Brain slices (MAC VICAR UND HOCHMAN 1991, MAC VICAR ET. AL. 1993) sowie tierexperimentell im 'blutleeren' Gehirn (FEDERICO ET. AL. 1994) geben ebenfalls direkte Hinweise für Veränderungen der Streueigenschaften des Gewebes in Verbindung mit neuronaler Aktivität. Daneben zeigen optische Messungen am offenen Kortex im Tier (GRINVALD ET. AL. 1991 GRINVALD ET. AL. 1986 TS'O ET. AL. 1990 und im Menschen (HAGLUND ET. AL. 1992), daß es neben Veränderungen der wellenlängenabhängigen Absorption auch zu wellenlängenunabhängiger Veränderung der Streueigenschaften kommt. Unterschiedliche physiologische Mechanismen werden hierfür diskutiert, wie z.B. die transiente Zellschwellung von neuronalen und glialen Zellen durch Ionenströme bei der Depolarisation (MAC VICAR UND HOCHMAN 1991), die direkte Wirkung von Neurosekretion (SALZBERG ET. AL. 1986) oder die Dipoländerungen an der Zellmembran bei Depolarisation (STEPNOSKI ET. AL. 1991. Transiente schnelle Veränderungen, die mit einer zeitlichen Latenz von 50 bis 100 ms auftreten wurden mithilfe frequenz aufgelöster transkranieller NIRS Technik auch bei visueller Stimulation im Menschen beschrieben (GRATTON et. AL. 1995). Aufgrund der Ähnlichkeit der zeitlichen Dynamik mit elektrophysiologischen Messungen legen sie einen Zusammenhang mit neuronaler Aktivierung nahe, stellen jedoch bisher eine Einzelbeobachtung dar. Die simultane Messung von Änderungen der Streueigenschaften und der Absorption mithilfe moderner optischer Techniken beinhaltet damit potentiell die Möglichkeit der direkten Erfassung neuronaler Aktivität und sekundärer hämodynamischer Antwort mit derselben Methode.

2.1.9 Methodische Ansätze zur optischen Bildgebung mithilfe der NIRS

Die Möglichkeit lokale Veränderungen der optischen Eigenschaften bei funktioneller Aktivierung mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung bildgebend zu erfassen, wurde durch die Messung optischer intrinsischer Signale am offenen Kortex am Tier und im Menschen erstmals eindrucksvoll demonstriert (GRINVALD ET. AL. 1986, HAGLUND ET. AL 1992). Die Invasivität dieses Ansatzes limitiert jedoch die Anwendung im Menschen. Im Gegensatz dazu eignet sich die bisherige spektroskopische Messung der Absorption mittels unilokulärer NIRS-

Messtechnik lediglich zur Beurteilung von zeitlichen Veränderungen der optischen Eigenschaften des Gewebes, während eine bildgebende Detektion lokaler Veränderungen der optischen Eigenschaften des Gewebes eine multilokuläre Ableittechnik erfordert. Die Realisierung einer nichtinvasiven optischen Bildgebung bei transkranieller Anwendung der NIRS wird jedoch durch die diffuse Ausbreitung des Lichtes im stark streuenden Gewebe erheblich erschwert. Erste Ansätze zur nichtinvasiven optischen Bildgebung im Tierversuch wurden von Benaron und von Shinohara vorgestellt (BENARON ET. AL. 1993, SHINOHARA ET. AL. 1993). Beide Ansätze basieren auf der selektiven Detektion von Photonen einer bestimmten Pfadlänge (time-gating) mithilfe der 'time-of-flight' Technik. Dies erlaubt eine relativ genaue bildgebende Rekonstruktion unter Anwendung eines Rückprojektionsalgorithmus (backprojektion Algorithmus). Solche Ansätze gehen jedoch auf Kosten des Signal-Rausch-Verhältnisses und erfordern technisch aufwendige Methoden. Experimentelle Befunde aus Modelluntersuchungen legen jedoch nahe, daß sich lokale Absorptionsunterschiede auch mithilfe konventioneller Meßmethode anhand der Veränderungen der Lichtintensität als 'Schatten' an der Oberfläche detektieren lassen (GRATTON ET. AL. 1994, HEBDEN UND KRÜGER 1990, SEVICK ET. AL. 1994)..

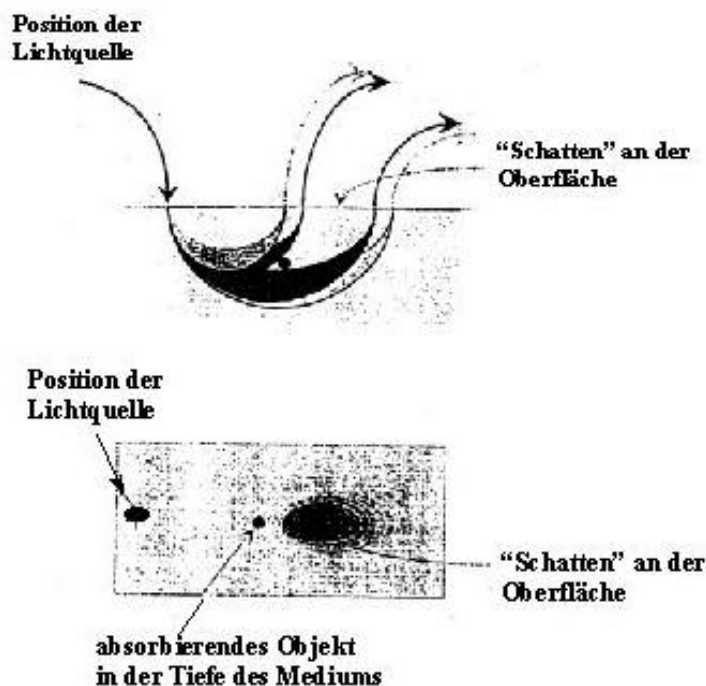


Abb.5: schematische Darstellung des Effektes eines absorbierenden Objektes im optischen Feld auf die an der Oberfläche detektierte Lichtintensität (modifiziert nach GRATTON ET. AL. 1994).

Diese Untersuchungen bilden die theoretische Grundlage für den hier vorgestellten Ansatz zur

multilokulären Erfassung von Veränderungen der Absorption bei funktioneller Aktivierung des Gehirns mittels konventioneller spektroskopischer NIRS. Unter der Annahme einer uniformen Ausbreitung des Lichtes im Gewebe, wurden zur Erfassung lokaler Veränderungen der Absorption unter Anwendung eines konstanten Interoptodenabstandes multiple spektroskopische Messungen in einem definierten Messareal vorgenommen.

2.1.10 Das Meßgerätes Hamamatsu NIRO 500

Das NIRO 500 (Hamamatsu, Japan) erlaubt Messungen in den vier Wellenlängen 775 nm, 825 nm, 850 nm und 904 nm (COPE UND DELPY 1988). Die Laserdioden arbeiten abwechselnd mit gepulstem monochromatischem Licht mit einer Pulsfrequenz von 1,9 kHz und haben eine durchschnittliche Leistung von 1mW. Die Puls-frequenz ist hoch und die Pulsdauer kurz im Vergleich zur Datenakkumulationsperiode, so daß die Kontinuität der Messung dennoch erhalten bleibt. Das Licht wird über ein flexibles Glasfaserkabel von der Lichtquelle zum Kopf des Probanden geleitet. Über eine zweite Optode wird transmittiertes Licht wieder aufgefangen und zum Detektor geleitet. Als Detektor dient ein Photomultiplier (PMT). Die auf den Detektor auftreffenden Photonen erzeugen einen elektrischen Impuls und werden verstärkt. Nach Aufsummieren der detektierten Impulse in einem Mehrkanalphotonenzähler innerhalb einer variablen Datenakkumulationsperiode, die mind. 0,5 sec beträgt, werden die Meßwerte getrennt nach Wellenlänge an einen Microcomputer weitergeleitet. Aus den elektrischen Signalen werden unter Einbeziehung von Korrekturfaktoren für jede Wellenlänge Werte der optische Dichte (OD) berechnet (WRAY ET. AL. 1988). Die zeitliche Auflösung der Messungen wird durch die Wahl der Dauer der Datenakkumulation (Sample rate) bestimmt. Die Messungen in dieser Untersuchung wurden mit einer Sample rate von 1 sec vorgenommen.

Mithilfe eines Algorithmus der die Messung aller vier Wellenlängen berücksichtigt, lassen sich aus den Änderungen der optischen Dichtewerte entsprechend dem modifizierten Lambert-Beer'schen Gesetz die Konzentrationsänderungen der einzelnen Chromophore bestimmen (WRAY ET. AL. 1988).

Das NIRO 500 gestattet lediglich die Messung von Veränderungen der Lichtintensität. Sie

erlaubt nicht die simultane Bestimmung der optischen Wegstrecke der detektierten Photonen. Zur Berechnung der Konzentrationsänderungen wurde daher in der vorliegenden Arbeit ein DPF von $5,93 (\pm 0,42)$ herangezogen (VAN DER ZEE ET. AL. 1992). Dieser DPF wurde mittels 'time-of flight' Messungen als Mittelwert für die Verlängerung der mittleren Pfadlänge am Gehirn des Erwachsenen errechnet. Die relativ geringe Variationsbreite dieses DPF Wertes ab einem Interoptodenabstand von mehr als 2,5 cm rechtfertigt die Anwendung zur Berechnung der Konzentrationsänderungen bei unterschiedlichen Messungen. Da in allen Messungen ein Interoptodenabstand von 3,5 cm angewandt wurde, errechnet sich mithilfe dieses DPF eine effektive optische Pfadlänge von 20.76 cm. Unter der Voraussetzung, daß die errechnete Pfadlänge mit der tatsächlichen mittleren Pfadlänge in der jeweiligen Messung übereinstimmt entsprechen die aufgeführten Werte Konzentrationsänderungen in $\mu\text{mol/l}$ Gewebe.

2.2 Dreidimensional hochauflösendes MRT

Um eine Darstellung der Optodenpositionen mit topographischem Bezug zu den darunterliegenden Hirnstrukturen zu ermöglichen, wurde bei allen Probanden der Mapping Studie eine hochauflösende dreidimensionale MRT (3D MRT) Untersuchung des Kopfes durchgeführt. Die hochauflösende 3D MRT Untersuchung erlaubt aufgrund der Aufnahmetechnik mit enger Schichtführung die Interpolation und dreidimensionale Rekonstruktion unterschiedlicher anatomischer Strukturen (z.B. Kortexoberfläche).

Die kernspintomographischen Untersuchungen erfolgten in Zusammenarbeit mit der Radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin Franklin mittels eines Siemens Vision 1,5 Tesla MRT Gerätes und unter Anwendung einer zirkulären Standard-Kopfspule. Es wurde eine T1 gewichteten 3D Flash Sequenz mit den folgenden Parametern durchgeführt: TR 13,5 ms, TE 7,0 ms, FOV 173 x 230 mm. Die Schichtführung erfolgte coronar mit einer Schichtdicke von 1 mm. Die Bildverarbeitung wurde mithilfe des Standardsoftwarepaketes Curry (Philips) an einer UNIX SUN Workstation vorgenommen. Die Auswertung der MRT Untersuchungen beinhaltete die Segmentierung und dreidimensionale Oberflächenrekonstruktion der Kopfoberfläche, sowie der Kortexoberfläche mithilfe eines Thresholdingverfahrens anhand der

unterschiedlichen Dichtewerte der anatomischen Strukturen. Bei starker Überlappung der Dichtewerte erfolgte die Segmentierung nach manueller Selektion der zu segmentierenden Hirnoberfläche. Anschließend erfolgte die Projektion der einzelnen Optodenposition auf die dreidimensional rekonstruierte Kortexoberfläche. Die Markierung der Optoden wurde anhand der Koordinaten für die Optodenposition aus den Einzelschichten vorgenommen. Diese Koordinaten wurden auf die 3D Bildrekonstruktion übertragen und erlaubten damit die direkte Darstellung der Optodenpositionen in Bezug zur 3D rekonstruierten Kortexoberfläche. Die Darstellung der Meßpositionen mit maximalen Veränderungen in den Einzelschichten erfolgte manuell nach dem folgenden Schema: in allen drei Schichten (coronar, transversal sowie gegebenenfalls sagittal) wurde die Optodenmarkierung aufgesucht und anhand einer Hilfslinie parallel zur Kopfoberfläche und einer 90° Achse der kürzeste Weg zur Kortexoberfläche in den relevanten Schichten bestimmt und die Markierung auf dem Kortex vorgenommen.

2.3 Transkranielle Ultraschall-Dopplersonographie

Simultane Messungen der Blutflußgeschwindigkeit (cerebral blood flow velocity oder CBFV) in der Arteria cerebri media (MCA) mithilfe der Transkraniellen Dopplersonographie (TCD) in der TCD-NIRS Vergleichsstudie, erfolgten mit einem computergestützten Dopplersonographiegerät (Multidop DWL X Sipplingen, Germany). Das Gerät erlaubt die kontinuierliche Messung und Aufzeichnung der Blutflußgeschwindigkeit in den basalen Hirngefäßen nach einer von Aaslid entwickelten Methode (AASLID ET. AL. 1982).

Das Ultraschallsignal wird, mit einer definierten Frequenz, an einer Stelle der Kalotte, die wenig Knochendichte aufweist (Knochenfenster), auf eines der großen intrakraniellen Gefäße gerichtet und das reflektierte Signal, innerhalb eines definierten Zeitfensters von einem Empfänger in derselben Sonde wieder aufgefangen. Durch das Zeitfenster kann das Signal auf eine bestimmte Tiefe fokussiert werden. Durch die Reflektion des Ultraschalls an den bewegten Erythrozyten kommt es zu einer Frequenzänderung zwischen abgesandtem und reflektiertem Schall (sog. Dopplerschift). Diese Frequenzänderungen lassen sich fortlaufend registrieren. Über die fortlaufende Frequenzanalyse läßt sich kontinuierlich die Blutflußgeschwindigkeit errechnen und

registrieren. Die Methode erlaubt Aussagen über Strömungsrichtung und Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den großen intrakraniellen hirnversorgenden Arterien.

Mittels einer 2 MHz Sonde wurde auf diese Weise die linke MCA in einer Tiefe von 50 mm transtemporal nach Standardkriterien geschallt (HARDERS 1984). Nachdem die Einstellungen ein optimales Signal ergaben, wurde die Sonde mithilfe eines Kopfbandes fixiert um den Einschallwinkel über die Untersuchungszeit konstant zu halten. Die Blutflußgeschwindigkeit wurde automatisch, wie oben beschrieben errechnet und im Computer gespeichert. Nach Beendigung der Messung wurde das Signal mithilfe eines low pass Filters mit einer Grenzfrequenz von 0,7 Hz gefiltert. Durch die Filterung wurden systolisch-diastolische Schwankungen der Blutflußgeschwindigkeit innerhalb des Herzzyklus eliminiert. Danach wurden die Daten in ASCII Format transformiert und off-line weiterverarbeitet. Auf diese Weise war es möglich die Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit bei funktioneller Aktivierung im Zeitverlauf mit einer hohen zeitlichen Auflösung zu ermitteln.

2.4 Methodischer Aufbau

2.4.1 Das Untersuchungskollektiv

Insgesamt wurden 18 Probanden im Alter von 22 bis 45 Jahren ($28,5 \pm 5,2$ Jahre) untersucht. Es wurden ausschließlich gesunde Versuchspersonen, die klinisch-neurologisch ohne pathologischen Befund waren und keinerlei Anzeichen für eine neurologische Erkrankung in der Vorgeschichte aufwiesen, eingeschlossen. Alle Personen waren nach eigenen Angaben Rechtshänder. Um die Anordnung und Markierung der Optoden zu erleichtern, und um lokale Störeinflüsse durch Behaarung gering zu halten, wurden für die NIRS-Mapping-Untersuchungen lediglich Probanden mit hellem Haar, spärlicher oder fehlender Behaarung der Kopfhaut untersucht.

Tabelle 1: Zusammenstellung des Untersuchungskollektivs

Experiment	Anzahl (n)	weiblich	männlich	Alter
NIRS Mapping	5	1	4	27 - 45 Jahre
Simultane TCD-NIRS	13	9	4	22 - 45 Jahre

Alle Versuchspersonen waren über notwendige Details und Risiken der Methode informiert und stimmten der Untersuchung freiwillig zu. Die Untersuchung wurde von der Ethik-Kommission der Charité geprüft. Für die Teilnahme bekamen die Versuchspersonen eine Aufwandsentschädigung.

2.4.2 Überlegungen zur Wahl des Stimulationsparadigmas

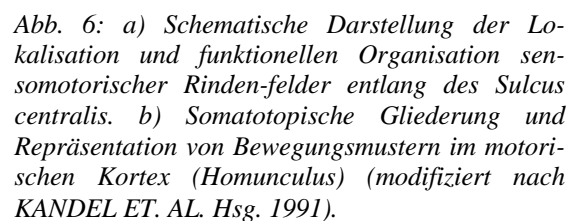
Der motorische Kortex eignet sich aufgrund seiner Lage an der Oberfläche des parietalen Kortex und aufgrund seiner somatotopischen Gliederung gut zur selektiven Untersuchung funktioneller Aktivierung des Gehirns mithilfe der NIRS. Motorische Aktivierungsparadigmas sind gut untersucht, die Durchführung ist einfach und lässt sich gut kontrollieren.

Die topographische und funktionelle Anatomie sensomotorischer Rindenfelder ist in Abb.6 a und b wiedergegeben. Der sensomotorische Kortex erstreckt sich entlang des Sulcus centralis vom Sulcus lateralis bis medial in die Mantelkante hinein. Man unterscheidet den primär somatomotorischen Kortex (Brodmann Area 4), der sich unmittelbar rostral des Sulcus centralis im Gyrus präcentralis befindet und das somatosensible Kortexareal, das sich hinter dem Sulcus centralis im Gyrus postcentralis befindet. Primär motorische Areale, die einen Großteil der Pyramidenbahnzellen des ersten Motoneurons enthalten, bilden den Ursprungsort für Willkürbewegungen. Kortiko-kortikale Verbindungen bestehen zwischen dieser Region und prämotorischen Arealen im Frontallappen (Supplementär motorisches Areal und prämotorisches Areal, Brodmann Area 6), sowie zu somatosensiblen Rindenfeldern (Brodmann Area 1, 2, 3) im postzentralen Kortex.

Die somatotopische Organisation sensomotorischer Rindenfelder entlang des Sulcus centralis ist aus frühen elektrophysiologischen Untersuchungen bekannt (FRITSCH UND HITZIG 1870, LEYTON UND SHERRINGTON 1917, PENFIELD UND BOLDREY 1938). Die Lokalisation dieser Repräsentationsfelder von medial nach lateral ist im sog. Homunculus wiedergegeben. Das Handareal nimmt einen vergleichsweise großen Repräsentationsbereich relativ weit lateral der Mittellinie ein, Ellbogenbewegung findet sich weiter medial und Fußbewegung am weitesten me-

2.4.3 Lokalisation der Optoden

30



CT und MRT Studien zur kraniozerebralen Topographie zeigen eine relativ geringe interindividuelle Varianz des Verlaufs des Sulcus centralis mit Bezug zur Lokalisation der C3 Position auf der Vertex-präaurikularlinie (STEINMETZ ET. AL. 1989; HOMAN ET. AL. 1987).

2.4.4 Experimenteller Aufbau bei multilokulärer Erfassung funktioneller Aktivierung des Gehirns

2.4.4.1 Lokalisation und geometrische Anordnung der Optoden

Zur Erfassung der räumlichen Charakteristik von Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung wurden sequentiell Messungen an mehreren Meßpositionen über der linken Hemisphäre nach einem zuvor festgelegten Schema vorgenommen.

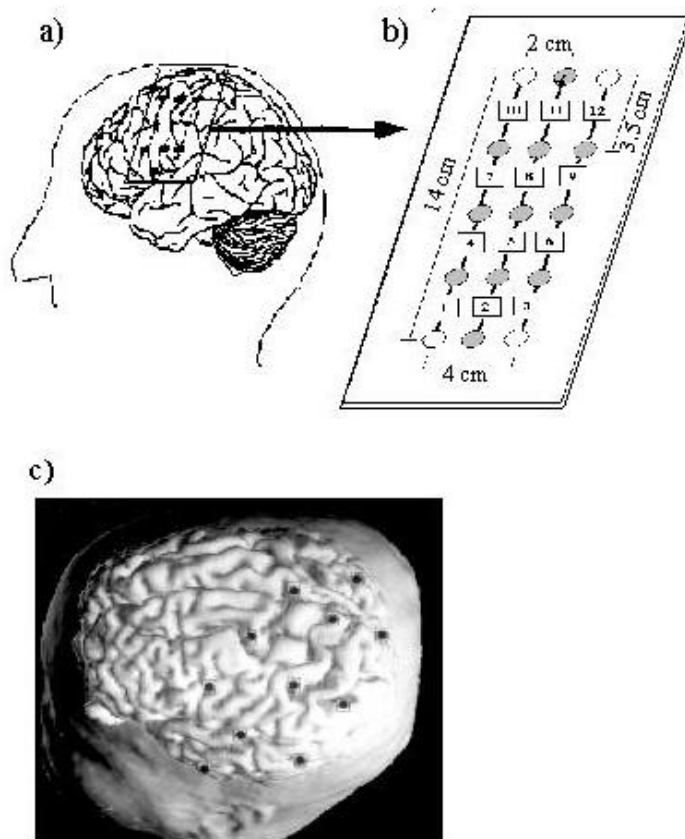


Abb. 7: a) und b) schematische Darstellung der Anordnung der Optoden im Meßfeld. Die Numerierung der Messpositionen entspricht den Angaben im Ergebnisteil. Messposition 5 entspricht jeweils der topographischen Lage der C3 Position nach internationalem EEG 10/20 System. c) zeigt die Lokalisation des Messarrays über dem linken parietalen Kortex in einer Oberflächenrekonstruktion des 3D MRT.

Abbildung 7 veranschaulicht schematisch die Anordnung der Optodenpositionen. Die C3 Position diente aufgrund der notwendigen topographischen Orientierung als Fixpunkt für die gesamte Messanordnung. Alle Optoden wurden um möglichst vergleichbare Bedingungen bezüglich

Eindringtiefe und Messvolumen zu erreichen in einem Abstand von 3,5 cm zwischen Sender und Empfängeroptode mithilfe von Kleberingen angebracht.

Um den motorischen Kortex möglichst in seiner gesamten Ausdehnung von medial nach lateral zu erfassen, erfolgte die Positionierung der Optoden in vertikaler Richtung von lateral nach medial auf der Vertex-präaurikularlinie, mit einer Abweichung von ca. 15° in posteriorer Richtung, entsprechend dem Verlauf des Sulcus centralis. Aufgrund der technischen Gegebenheiten erfolgten die Messungen sequentiell in jeweils unterschiedlicher Reihenfolge. Um ein möglichst großes Messareal in einer vertretbaren Untersuchungszeit zu erfassen, wurde die Anzahl der Messpositionen auf 8 - 10 festgelegt.

2.4.4.2 Versuchablauf und Messprotokoll

Das Messprotokoll eines Stimulationszyklus bei multilokulärer Messung ist in Abbildung 8 dargestellt. Die Durchführung von Hand-, Ellbogen und Fußbewegung erfolgte in der kontralateralen Extremität, in der angegebenen Reihenfolge, mit einer Stimulationsdauer von jeweils 18 sec gefolgt von einer Pause von jeweils 36 sec. Die Messung an jeder Messposition beinhaltete jeweils 5 solcher Durchgänge.

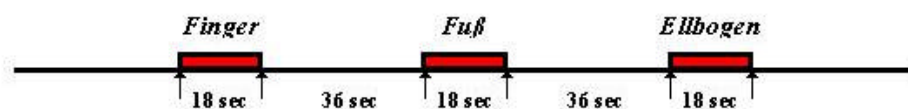


Abb. 8: Schematische Darstellung des Stimulationsprotokolls bei multilokulärer NIRS Messung

Nach Beendigung der Messung wurden die Optodenpositionen mit Vitamin E Kapseln markiert und im Anschluß die 3D hochauflösende MRT Untersuchung durchgeführt.

2.4.5 Experimenteller Aufbau bei simultanen TCD-NIRS Messung

Zur Untersuchung der zeitlichen Dynamik und des Zusammenhangs zwischen regionalen Änderungen der Blutoxygenierung und intrakraniellen hämodynamischen Änderungen wurden bei

motorischer Stimulation simultane Messungen der Blutoxygenierung mithilfe der NIRS, sowie der Blutflußgeschwindigkeit mithilfe der TCD vorgenommen.

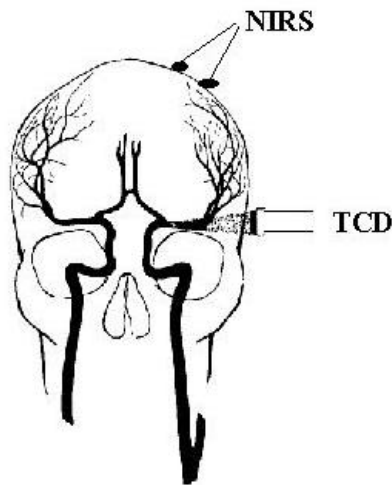


Abb. 9: Experimenteller Aufbau bei simultaner NIRS-TCD Messung. Die Ableitung der Veränderungen der Blutoxygenierung erfolgte über dem linken motorischen Kortex (C3 Position). Die simultane Messung von Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) erfolgte transtemporal von der dieses Gebiet versorgenden linken MCA.

Die Messung der Oxygenierung-sparameter erfolgte wie zuvor beschrieben von der C3 Position des linken motorischen Kortex. Die kontinuierliche Ableitung der Blutflußgeschwindigkeit erfolgte von der dieses Gebiet versorgenden linken Arteria cerebri media (MCA). Abbildung 9 veranschaulicht den experimentellen Aufbau.

2.4.5.1 Versuchsablauf und Messprotokoll

Da bei dieser Untersuchung die zeitlichen Dynamik, sowie der zeitliche Zusammenhang zwischen Blutflußgeschwindigkeitsänderungen und Veränderungen der Blutoxygenierung von besonderem Interesse war, wurde die sequentielle Fingerbewegung mit einer verlängerten Stimulationsdauer von 60 sec alternierend mit einer Ruhephase von 90 sec durchgeführt.

Nach Anbringen der Optoden und der Dopplersonde führte der Proband nach Erreichen einer stabilen 'Baseline' die Fingerbewegung in der angegebenen zeitlichen Abfolge abwechselnd mit der kontralateralen (rechten) und der ipsilateralen Hand (linken Hand) durch. Der Versuchsdurchgang beinhaltete jeweils 10 Zyklen für ipsi- und kontralaterale Fingerbewegungen.

Alle Untersuchungen wurde in einem abgedunkelten Raum durchgeführt Die Probanden lagen in entspannter, bequemer Position in Rückenlage auf einer Untersuchungsfläche. Die Arme waren neben dem Körper gelagert. Die Probanden waren angewiesen, nicht zu sprechen und jede zusätzliche Bewegung zu vermeiden.

2.5 Datenauswertung und statistische Analyse

2.5.1 Analyse der multilokulären NIRS Messungen

Die Auswertung der Daten erfolgte bei der multilokulären Messung jeweils individuell getrennt für jeden Probanden. Zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses wurde zunächst eine Signalmittelung zeitlich getriggert nach Beginn der Stimulation für jedes Stimulationsparadigma und jeweils getrennt nach Lokalisation durchgeführt. Mithilfe eines Mittelwertes der 10s - Periode unmittelbar vor Beginn der Stimulationsphase wurde eine Nulllinienkorrektur durchgeführt. Für die graphische Darstellung wurden die Daten mithilfe eines gleitenden Mittelwertes über 2 Datenpunkte geglättet. Anhand dieser Auswertung erfolgte die graphische Darstellung des Zeitverlaufes entsprechend der Optodenlokalisierung und getrennt für [oxy-Hb] und [deoxy-Hb].

Zur quantitativen Beschreibung der Veränderungen wurden Mittelwerte über die gesamte Stimulationsdauer für jeden Parameter errechnet. Mittels t-test für gepaarte Stichproben wurden diese Veränderungen, für jede Messposition getrennt auf statistische Signifikanz im Vergleich zur Ruhephase geprüft. Die Veränderungen galten als signifikant, bei einem Signifikanzniveau von $<0,05$ nach Bonferroni-Korrektur. Statistisch signifikante Veränderungen wurden als funktionelle Antwort gewertet und wurden auf ihre Lokalisation im Messareal, sowie die topographische Lokalisation auf der Kortexoberfläche hin untersucht.

2.5.1.1 Topographisches Mapping und bildgebende Darstellung der Ergebnisse

Neben der Darstellung der Ergebnisse als Zeitverlaufskurven in den einzelnen Messpositionen, wurde zur besseren Beschreibung der räumlich-zeitlichen Charakteristik eine bildgebende

Darstellung der Ergebnisse vorgenommen. Hierfür wurde eine lineare Interpolation über alle Optodenpositionen analog der Nachbarinterpolation im EEG vorgenommen (DUFFY 1979, BUCHSBAUM ET. AL. 1982). Die graphische Darstellung der Oxygenierungsänderungen erfolgte dann anhand der errechneten Werte als Farbabstufungen in Form eines ‘Colormaps’. Dies erlaubte die Darstellung der räumlichen Charakteristik der Oxygenierungsantwort als Mittelwert über die gesamte Stimulationsdauer, sowie die Darstellung der räumlich-zeitlichen Dynamik zu einzelnen Zeitpunkten, als Sequenz über den Zeitverlauf der Stimulation. Die Darstellung der Veränderungen in Form eines ‘Colormaps’ erleichtert die Darstellung der Ergebnisse im topographischen Zusammenhang und erlaubt prinzipiell, mittels geeigneter Bildverarbeitungssoftware die Darstellung der Daten als Überlagerung mit topographischem Bezug im 3D MRT.

2.5.2 Analyse der simultanen TCD-NIRS Messungen

Aufgrund der unterschiedlichen zeitlichen Auflösung von TCD (sample rate circa 100 ms) und NIRS (sample rate 1 sec) erfolgte zunächst das Angleichen der TCD Daten auf eine sample rate von einem Meßwert pro Sekunde mittels linearer Interpolation. Anschließend wurde wie oben beschrieben die Mittelung der Daten sowie eine Nulllinienkorrektur durchgeführt (s.o.). Die graphische Darstellung der Daten im Zeitverlauf erfolgte als Gesamtmittelung über alle Versuchspersonen getrennt für kontralaterale und ipsilaterale Fingerbewegung.

Entsprechend der zeitlichen Charakteristik der Veränderungen wurde die weitere statistische und quantitative Beschreibung der Daten in unterschiedlichen Zeitfenstern durchgeführt. Das Zeitfenster von 7-12 sec nach Stimulationsbeginn wurde als ‘initiale Phase’ definiert und dient der Beschreibung der Veränderungen unmittelbar nach Stimulationsbeginn. Das Zeitfenster 55-65 sec nach Beginn der Stimulation wurde als ‘späte Phase’ definiert und beschreibt Veränderungen im späteren Verlauf der Stimulation. Aufgrund der unterschiedlichen zeitlichen Dynamik von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] Veränderungen wurden diese Zeitfenster für die Berechnung der mittleren Veränderungen des [deoxy-Hb] jeweils eine Sekunde später gewählt (8-13 sec sowie 57-67 sec). Berechnet wurden jeweils Mittelwerte \pm Standardabweichung. Die

Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit wurden zusätzlich als prozentuale Änderung angegeben. Hierzu wurde der Ruhemittelwert aus den Messungen aller Probanden ermittelt und gleich 100% gesetzt.

Der Vergleich zwischen ipsilateraler und kontralateraler Antwort wurde mithilfe eines t-Testes für gepaarte Stichproben durchgeführt. Unterschiede von $p < 0,05$ wurden als signifikant und von $p < 0,01$ als hochsignifikant gewertet.

2.5.2.1 Korrelationsanalyse über den Zeitverlauf

Zur Klärung der Frage; ob ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Änderungen der Blutflußgeschwindigkeit und Veränderungen der regionalen Oxygenierungsparameter besteht; wurde eine Korrelationsanalyse für Zeitreihen über die gesamte Antwortdauer durchgeführt. Zur Charakterisierung des Zusammenhanges in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer erfolgte die Zeitreihenkorrelation zusätzlich in verschiedenen Zeitfenstern. Diese Zeitfenster sind in Abb. 15 durch gebrochene Linien gekennzeichnet. Die unterschiedlichen Oxygenierungsparameter wurden jeweils mit den Änderungen des CBFV korreliert, und der Pearson Produktmoment-Korrelationskoeffizient r , sowie die Steigung der Regressionsgeraden bestimmt. Das Signifikanzniveau der Korrelation wurde mithilfe von Tabellen (DOCUMENTA GEIGY 1968) und unter Berücksichtigung des entsprechenden Freiheitsgrades, der sich aus der jeweiligen Länge der Zeitreihe ergab, bestimmt. Zur mathematischen Beschreibung des Zusammenhanges zwischen Blutflußgeschwindigkeitsänderung und Veränderungen der einzelnen Oxygenierungsparameter wurde eine Korrelationsanalyse mit Kurvenanpassung über die gesamte Antwortdauer durchgeführt.

3 Ergebnisse

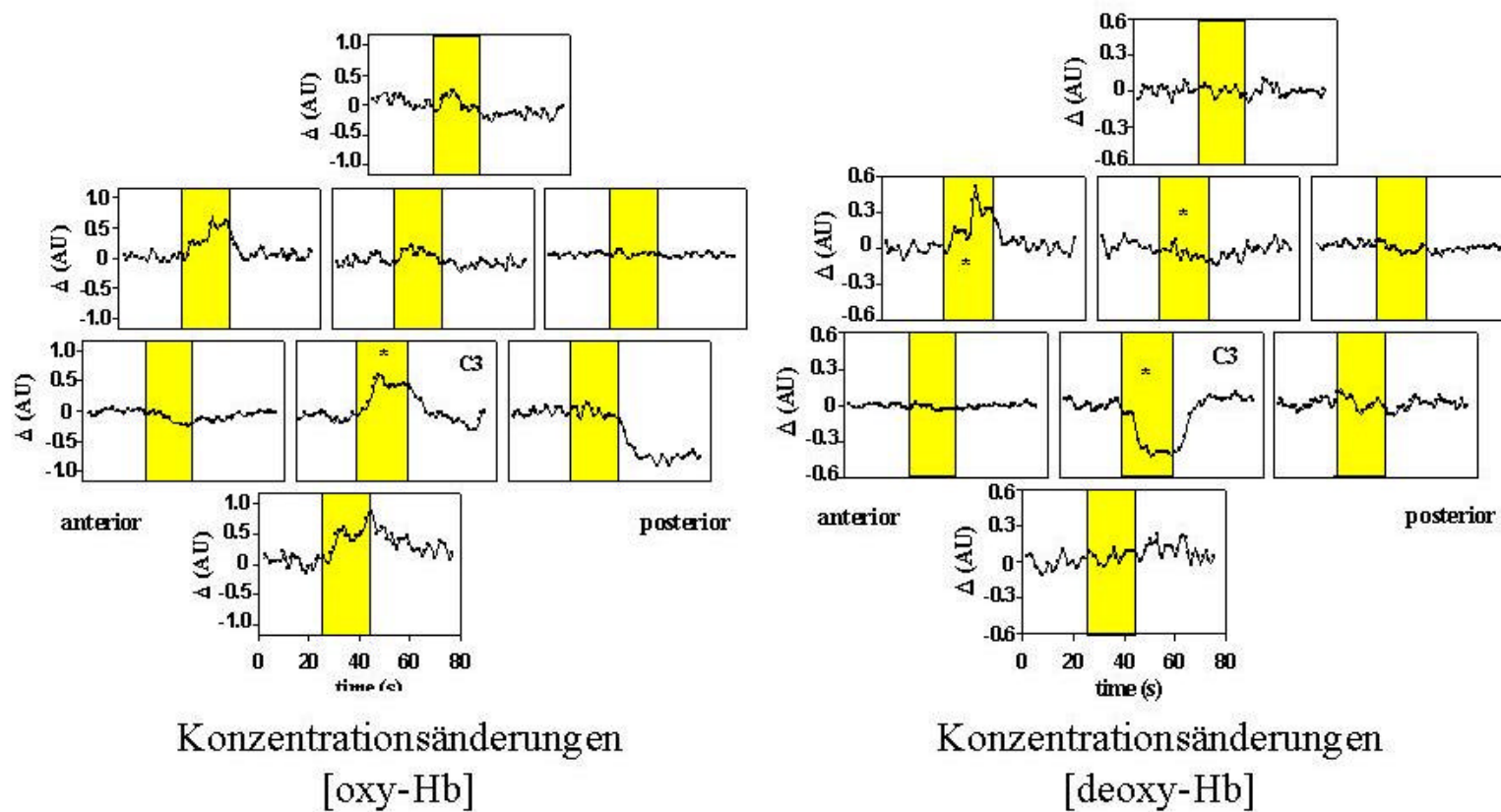
3.1 Multilokuläre NIRS

Bei allen 5 Versuchspersonen zeigte sich bei funktioneller Aktivierung ein lokalisierter Anstieg der Blutoxygenierung. Das charakteristische Antwortmuster war ein Anstieg des [oxy-Hb] und ein Abfall des [deoxy-Hb]. Abbildung 10 zeigt das charakteristische Muster von Veränderungen des [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb] bei funktioneller Aktivierung (für Fingerbewegung) am Beispiel einer Versuchsperson.

Abb. 10: NIRS Mapping bei einer Versuchsperson während Durchführung einer sequentiellen Fingerbewegung. Dargestellt ist der Zeitverlauf für [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] in den einzelnen Messorten entsprechend der Anordnung der Optodenpositionen über dem linken frontalen und parietalen Kortex. (Mittelung aus 5 Stimulationsdurchgängen; die Stimulationsperiode ist gelb gekennzeichnet).

NIRS-Mapping

Lokale Veränderungen von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] bei funktioneller Aktivierung des Gehirns



3.1.1 Räumliche und zeitliche Charakteristik der Veränderungen von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb]

[Oxy-Hb] und [deoxy-Hb] Veränderungen zeigen ein unterschiedliches zeitliches und räumliches Muster. Die [oxy-Hb] Antwort zeigt einen biphasischen Zeitverlauf mit einem raschen initialen Anstieg, der ca. 5 sec nach Stimulationsbeginn ein Maximum erreicht. Dieser initiale Peak ist mit hoher zeitlichen Konsistenz bei allen Probanden und unabhängig vom Stimulationsparadigma in mehreren Messpositionen erkennbar. Nach diesem raschen initialen Anstieg folgt noch während der Stimulation ein Abfall auf unterschiedliches Niveau. Die Antwort mündet entweder in ein Plateau bei etwas geringerer Amplitude, kehrt auf Baselinewerte zurück oder sinkt noch während der Stimulation deutlich unterhalb die Baseline ab. Diese Variabilität im Antwortmuster setzt sich bis in die Poststimulationsperiode hinein fort.

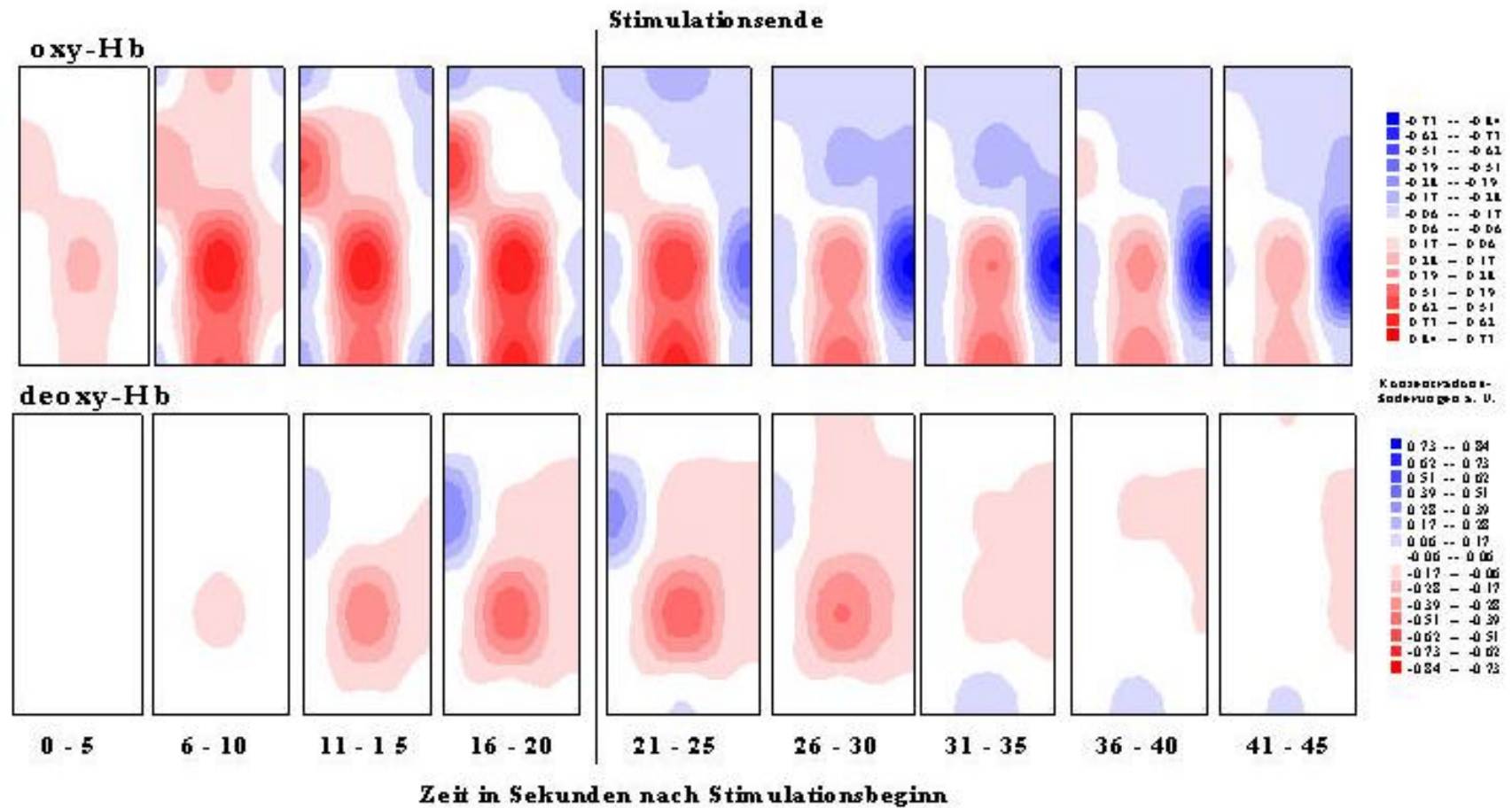
Im Gegensatz zum [oxy-Hb] Anstieg ist der Abfall des [deoxy-Hb] durch einen monophasischen Zeitverlauf charakterisiert. Mit einer Latenz von ca. 8 Sekunden nach Stimulationsbeginn kommt es zu einem plateauartigen Abfall des [deoxy-Hb]. Wenige Sekunden nach Beendigung der Stimulation kehren die Werte wieder auf Baselineniveau zurück. Gelegentlich zeigt sich ein poststimulatorischer Overshoot. Im Gegensatz zur [oxy-Hb] Antwort finden sich kaum Variationen im Zeitverlauf.

Der Anstieg des [oxy-Hb] und der Abfall des [deoxy-Hb] zeigen ein lokales Maximum. Auffällig ist dabei ein Mismatch in der räumlichen Ausdehnung der [oxy-Hb] und der [deoxy-Hb] Antwort. Der [oxy-Hb] Anstieg ist mit größerer Variabilität im Antwortmuster durch eine ausgedehntere räumliche Verteilung vor allem in der initialen Phase der Stimulation gekennzeichnet, während der [deoxy-Hb] Abfall stärker lokalisiert auftritt. Daraus ergibt sich ein unterschiedliches Verhältnis zwischen [oxy-Hb] Anstieg und [deoxy-Hb] Abfall in den unterschiedlichen Messpositionen. Vor allem in den Randbereichen des Messareals ist die [oxy-Hb] Antwort nicht mit einem Abfall im [deoxy-Hb] verbunden. Hier finden sich auch abweichende Antwortmuster mit einem Abfall im [oxy-Hb] oder einem Anstieg im [deoxy-Hb].

Abb. 11: Maps der dynamischen Veränderungen von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] im Zeitverlauf (Mittelwert über jeweils 5 sec). Der zeitlichen Delay zwischen Beginn der [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] Antwort, sowie die Unterschiede in der räumliche Ausdehnung der [oxy-Hb] Antwort im Vergleich zur [deoxy-Hb] Antwort sind deutlich erkennbar.

NIRS-Mapping

Räumlich-zeitliches Muster von Veränderungen der Oxy-Hb und der Deoxy-Hb Konzentration



3.1.2 Charakteristik der Veränderungen der Blutoxygenierung in Abhängigkeit vom Stimulationsparadigma

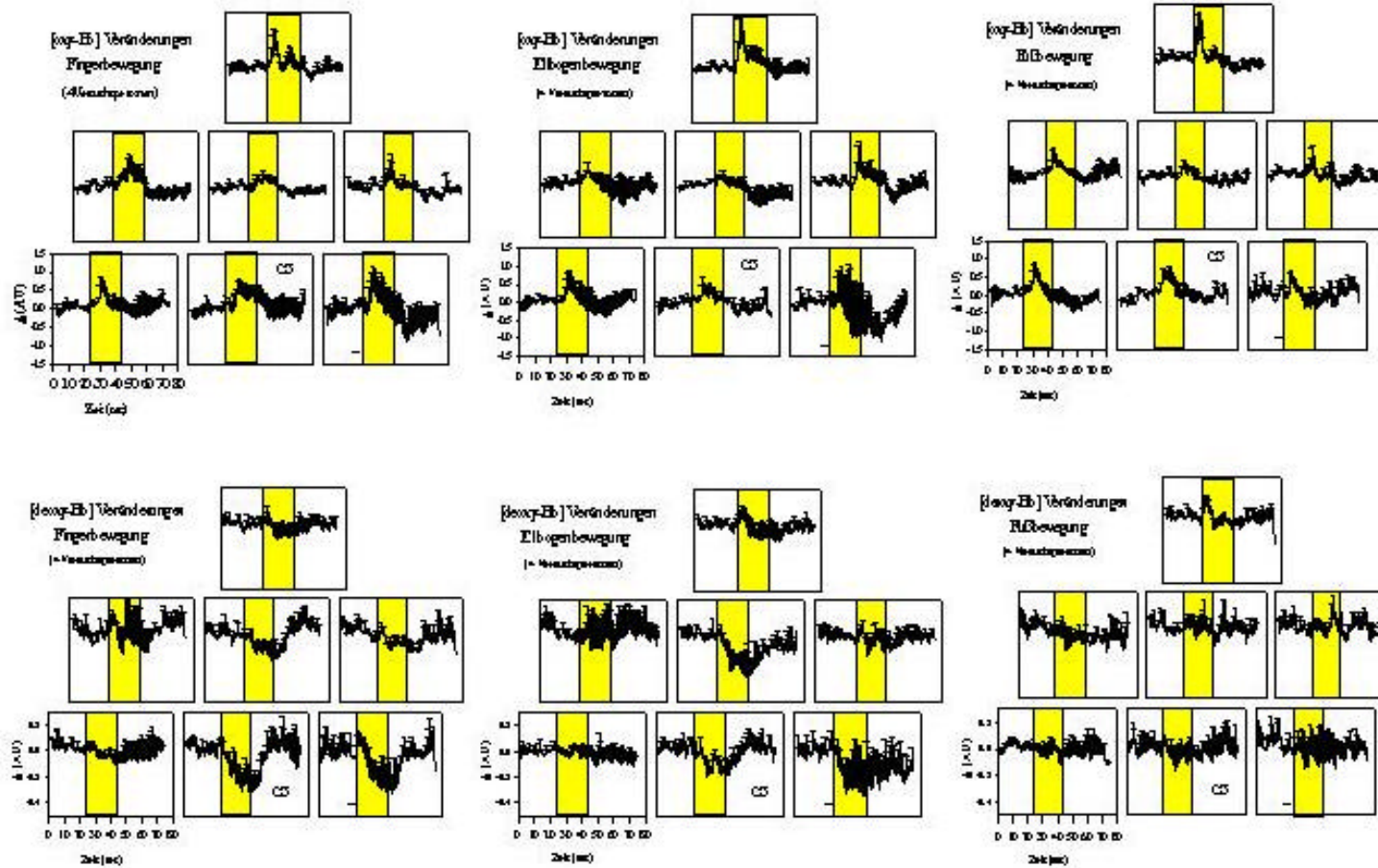
Die Durchführung der unterschiedlichen Stimulationsparadigma resultiert prinzipiell in einem gleichen charakteristischen Antwortmuster mit einem lokalisierten Anstieg des [oxy-Hb] und einem lokalisierten Abfall im [deoxy-Hb]. Es zeigen sich jedoch Unterschiede in der quantitativen Ausprägung der Antwort und in der Lokalisation der maximalen Veränderungen.

Während die [oxy-Hb] Antwort nur geringfügige Unterschiede in der räumlichen und zeitlichen Charakteristik in allen drei Aktivierungsparadigmen aufweist finden sich deutliche Unterschiede in der Lokalisation der maximalen Veränderungen des [deoxy-Hb].

Abb. 12: Veränderungen des [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb] bei Aktivierung unterschiedlicher motorischer Kortexareale. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte (mit Standardabweichung) für Veränderungen von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] bei 4 Versuchspersonen. Es zeigen sich deutliche Unterschiede in der quantitativen Ausprägung und der Lokalisation maximaler Veränderungen im [deoxy-Hb].

NIRS-Mapping

Lokale Veränderungen der Blutoxygenierung bei Aktivierung unterschiedlicher motorischer Areale



3.1.3 Lokalisation der maximalen Antwort im Messareal

Unterschiede in der Lokalisation der Oxygenierungsantwort im Messareal wurden anhand der Messpositionen mit signifikanter Differenz zwischen Ruhe und Aktivierungsphase mittels gepaartem t-Test bestimmt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Messpositionen mit signifikanten Veränderungen im [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] für die drei unterschiedlichen motorischen Stimulationsparadigma

	Finger		Fuß		Ellbogen	
	[oxy-Hb]	[deoxy-Hb]	[oxy-Hb]	[deoxy-Hb]	[oxy-Hb]	[deoxy-Hb]
1 AF	5	5, 8	-	5	-	5
2. DS	-	2, 5, 6	-	6, 12	-	9
3 JB	-	5	-	10	-	5, 7, 8
4. JR	-	-	-	7	-	8
5. RK	6	6	-	12	-	7, 10, 12

Übersicht über Messpositionen mit signifikanten Veränderungen (über die gesamte Stimulationsdauer) bei den einzelnen untersuchten Personen getrennt nach Stimulationsparadigma. Die Numerierung der Messpositionen entspricht der Numerierung in der schematischen Darstellung der Optodenpositionierung in Abb. 7b. Messposition 5 entspricht der topographischen Lokalisation von C3 anhand des internationalen EEG 10/20 Systems.

Der Anstieg im [oxy-Hb] erreicht beim Mittelwertvergleich über die gesamte Stimulationsperiode nur bei 2 Versuchspersonen signifikantes Niveau. Bei Testung des initialen Peak fanden sich bei allen Versuchspersonen signifikante Veränderungen. Diese waren wenig spezifisch in einer größeren Anzahl von Messpositionen detektierbar. Signifikante Veränderungen des [deoxy-Hb] fanden sich bei sequentieller Fingerbewegung bei 4 von 5 Versuchspersonen und bei allen Versuchspersonen für Ellbogen und Fußbewegung.

Die Lokalisation signifikanter Veränderungen bei Fingerbewegung fanden sich typischerweise im Bereich von C3 (Messposition 5) und in angrenzenden Meßpositionen. Bei einer Versuchsperson waren die Veränderungen bei Fingerbewegung nicht signifikant, obwohl im Durchschnitt der Einzeldurchgänge eine lokalisierte Antwort mit einem

maximalem Anstieg des [oxy-Hb] und einem Abfall des [deoxy-Hb] im Bereich von C3 deutlich zu detektieren war. Bei Ellbogenbewegung fanden sich signifikante [deoxy-Hb] Veränderungen in C3 sowie zusätzlich in angrenzenden Messpositionen die jeweils rostral und medial von C3 lokalisiert waren (Messpositionen 7 und 8). Fußbewegung zeigte im Mittel die geringsten quantitativen Veränderungen verglichen mit den beiden anderen motorischen Stimulationsparadigmen. Signifikante Veränderungen des [deoxy-Hb] fanden sich erwartungsgemäß in Messpositionen in der Nähe des Vertex (10 und 12), jedoch darüber hinaus bei zwei Versuchspersonen auch in Messpositionen in der Nähe von C3. Bei Fussbewegung waren die Veränderungen in C3 bei diesen Versuchspersonen im Vergleich zu Finger- und Handbewegung jeweils signifikant geringer.

Demnach resultiert die Aktivierung unterschiedlicher motorischer Kortexareale bei drei der fünf Versuchspersonen in deutlichen Unterschieden in der Lokalisation der maximalen [deoxy-Hb] Antwort. Bei allen fünf Versuchspersonen finden sich quantitative Unterschiede in der Ausprägung der Oxygenierungsantwort.

3.1.4 Bezug zur topographischen Lokalisation im 3D MRT

Die Aktivierung unterschiedlicher motorischer Kortexareale zeigt eine unterschiedliche Lokalisation der maximalen Antwort im Messareal. Dies erlaubt nur ungenaue Rückschlüsse auf die mutmaßlich signalgebenden Hirnstrukturen, da die Lokalisation der Messpositionen an der Schädeloberfläche interindividuell mit Bezug auf die gemessenen Kortexstrukturen variieren kann. Mithilfe des 3D MRT wurden die Veränderungen der Oxygenierungsparameter daher in einem topographischen Bezug zu den zugrundeliegenden Kortexstrukturen untersucht. Hierfür wurde entsprechend den theoretischen und experimentellen Kenntnissen zum Messvolumen der NIRS, das für eine Messposition mutmaßlich signalgebende Kortexareal im Bereich zwischen Sender- und Empfängeroptode in den drei verfügbaren MRT-Schnittebenen markiert.

Bei allen Versuchspersonen war das Meßarray jeweils dem Sulcus centralis, sowie angrenzenden Strukturen überlagert. Es zeigt sich, daß sich interindividuelle Unterschiede der anatomischen Verhältnisse im Verlauf des Sulcus centralis, sowie der angrenzenden Strukturen aufgrund der Größe des Messvolumens nur geringfügig auf die interindividuelle Vergleichbarkeit der Messpositionen auswirken.

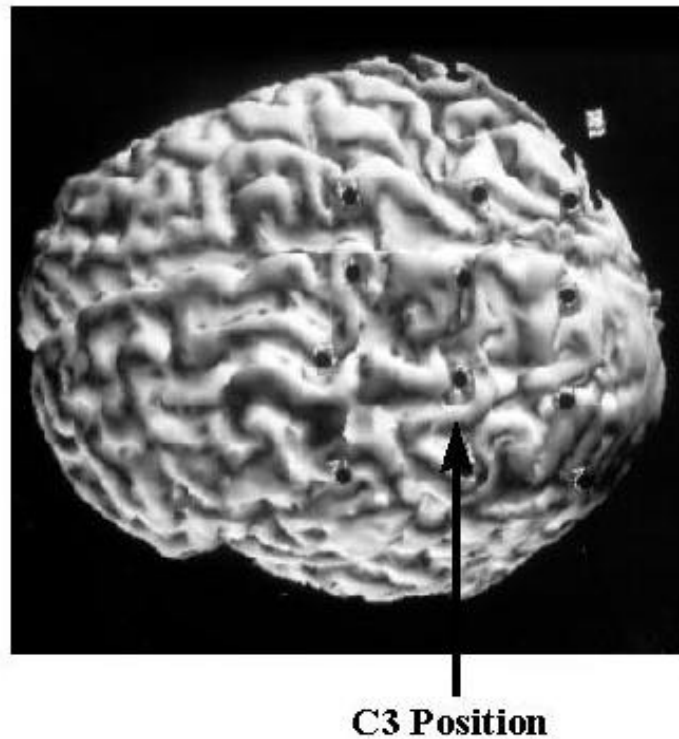


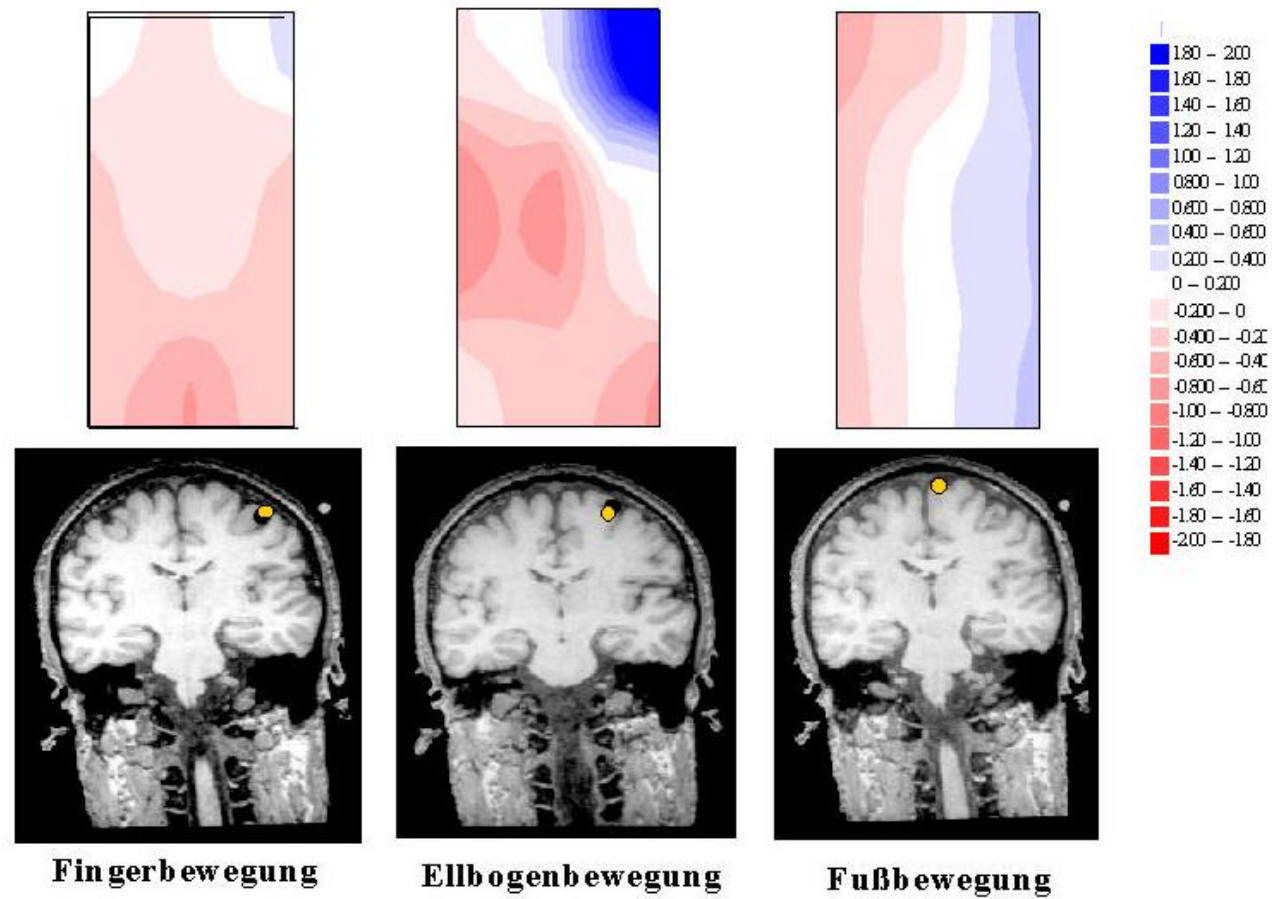
Abb.13: zeigt die Lokalisation der Optoden in ihrem topographischen Bezug zu den darunterliegenden kortikalen Strukturen am Beispiel einer Versuchsperson.

Der maximale Anstieg der Blutoxygenierung findet sich jeweils in einem engen topographischen Bezug zu den mutmaßlich aktivierten Kortexstrukturen entlang des Sulcus centralis und folgt annähernd einer somatotopischen Repräsentation. Dies gilt insbesondere für die signifikanten Veränderungen im [deoxy-Hb]. Eine Differenzierung des Beitrags von prä- und postzentralen Strukturen ist jedoch aufgrund der schlechten räumlichen Auflösung nicht möglich. Bei Fingerbewegung finden sich die Messpositionen mit signifikantem Abfall im [deoxy-Hb] erwartungsgemäß am weitesten lateral mit topographischem Bezug zum sensomotorischen Handareal, während die maximale [deoxy-Hb] Antwort bei Ellbogenbewegung mit Überschneidungen weiter medial lokalisiert war. Demgegenüber war die topographische Lokalisation der geringeren Veränderungen bei Fußbewegung weniger deutlich. Bei den meisten Versuchspersonen zeigt das anatomische MRT, daß der Liquorraum im Bereich des Vertex größer ist und die kortikalen Strukturen daher weiter von der Schädeloberfläche entfernt liegen als an der lateralen Konvexität.

Die topographische Lokalisation der Veränderungen des [deoxy-Hb] bei Durchführung der drei unterschiedlichen Stimulationsparadigma ist am Beispiel eines Probanden in Abbildung 13 dargestellt. Zur besseren Veranschaulichung der räumlichen Charakteristik der Oxygenierungsantwort wurde mittels linearer Interpolation eine Matrix erstellt und die Stärke der Veränderungen in einem Colormap dargestellt. Der maximale [deoxy-Hb] Abfall findet sich entlang des Sulcus centralis und entspricht grob der bekannten somatotopischen Repräsentation der Bewegungsmuster.

Abb. 14: Topographische Lokalisation von Veränderungen der Blutoxygenierung bei Durchführung unterschiedlicher motorischer Aktivierungsparadigma am Beispiel einer Versuchsperson. Dargestellt ist die räumliche Charakteristik der [deoxy-Hb] Veränderungen bei Durchführung der drei unterschiedlichen motorischen Aktivierungsparadigma in Form eines Colormaps sowie die topographische Lokalisation der Messpositionen mit signifikanten Veränderungen im [deoxy-Hb] (gelbe Markierung) in den entsprechenden coronaren Einzelschichten des anatomischen MRT.

Topographische Lokalisation von Veränderungen der deoxy-Hb Konzentration bei funktioneller Aktivierung unterschiedlicher motorischer Areale des Gehirns



3.1.5 Zusammenfassung

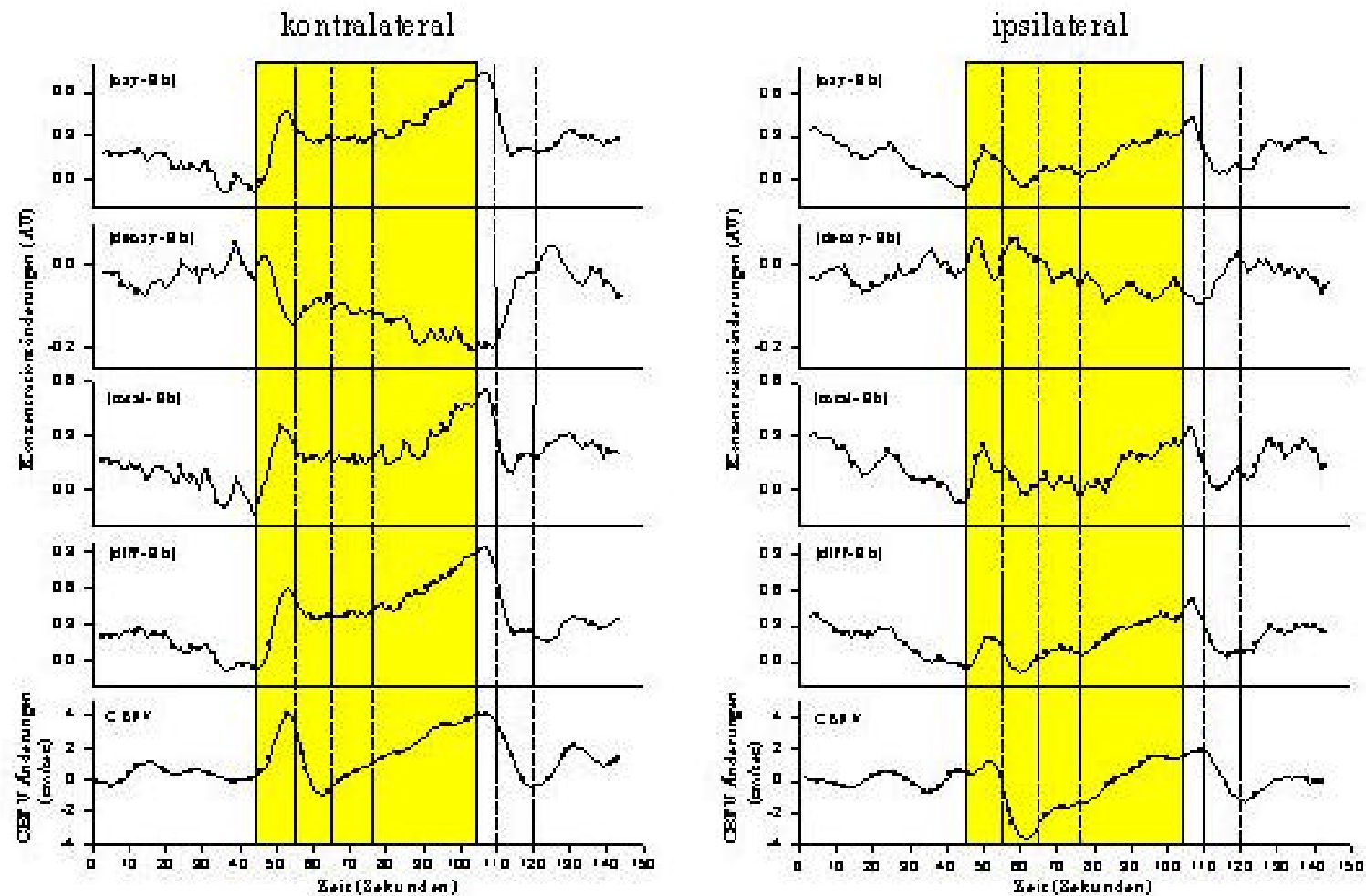
Mithilfe multilokulärer Messung ließ sich bei funktioneller Aktivierung des Gehirns ein lokalisierter Anstieg der Blutoxygenierung detektieren. Diese Veränderungen der Blutoxygenierung zeigen einen engen topographischen Bezug zu den aktivierten Hirnstrukturen und variieren in ihrer Lokalisation in Abhängigkeit von der Lokalisation des jeweils aktivierten Kortexareals. Es findet sich ein Mismatch in der räumlichen und zeitlichen Charakteristik der [oxy-Hb] und der [deoxy-Hb] Antwort. Der [deoxy-Hb] Abfall ist stärker lokalisiert und zeigt eine engere topographische Übereinstimmung mit den mutmaßlich aktivierten Kortexarealen.

3.2 Simultane Messung von Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit und der Blutoxygenierung.

Bei funktioneller Aktivierung zeigten 8 von 13 untersuchten Probanden regional Veränderungen der Blutoxygenierung sowie der Blutflußgeschwindigkeit in der versorgenden MCA. Bei den übrigen Versuchspersonen war entweder keine Veränderung in der Blutoxygenierung oder der Blutflußgeschwindigkeit oder keine Veränderungen in beiden Parametern zu detektieren. Für den Vergleich des Zeitverlaufs der beiden Antworten wurden nur die Personen weiter ausgewertet, bei denen sich in beiden Messmethoden Veränderungen fanden.

Abb. 15: Zeitverlauf der regionalen Veränderungen der Blutoxygenierung und der Blutflußgeschwindigkeit bei funktioneller Aktivierung des Gehirns. Die NIRS-Messungen erfolgten über dem linken motorischen Kortex, die Messungen von Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) mit der TCD erfolgten simultan in der zuführenden linken MCA. Dargestellt sind jeweils die Veränderungen der Blutoxygenierung und der Blutflußgeschwindigkeit bei sequentieller Fingerbewegung der rechten (contralateralen) und der linken (ipsilateralen) Hand (Gesamtmittelung der Ergebnisse von 8 Versuchspersonen). Die gelbe Box markiert die Stimulationsphase. Die gestrichelten Linien geben die Einteilung der Zeitfenster für die Korrelationsanalyse wieder.

Zeitverlauf von Veränderungen der Blutoxygenierung und der Blutflußgeschwindigkeit bei funktioneller Aktivierung des Gehirns



Bei Durchführung der sequentiellen Fingerbewegung zeigte die NIRS Messung einen Anstieg des [oxy-Hb] und einen Abfall des [deoxy-Hb] über dem linken Motorkortex. In der simultanen TCD Messung fand sich parallel hierzu ein Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit in der zuführenden linken MCA.

Sowohl die Änderungen der Oxygenierungsparameter als auch die Blutflußgeschwindigkeitsänderungen zeigten bei anhaltender Aktivierung über eine Minute Stimulationsdauer eine charakteristische zeitliche Dynamik mit einem biphasischen Verlauf. Ähnlich wie bei kurzer Stimulationsdauer kommt es in der initialen Phase der Stimulation zu einem raschen kurzzeitigen Anstieg der Blutoxygenierung und der Blutflußgeschwindigkeit. Dieser initiale Peak wird von einem langsamen kontinuierlichen zweiten Anstieg bei anhaltender Aktivierung gefolgt (siehe Abb. 15).

3.2.1 Zeitverlauf der Oxygenierungsantwort

Bei Durchführung der sequentiellen Fingerbewegung über eine Minute Dauer zeigt sich ein anhaltender Anstieg der Blutoxygenierung über dem linken motorischen Kortex.

Innerhalb von $9,6 \pm 2$ Sekunden kommt es zu einem schnellen initialen Anstieg des [oxy-Hb]. Nach einem partiellen Rückgang auf ungefähr zwei Drittel des initialen Peaks folgt ein zweiter kontinuierlicher Anstieg, der bis wenige Sekunden nach Ende der Stimulation anhält und höhere Werte erreicht als das initiale Maximum. Nach Beendigung der Stimulation fällt die Konzentration des [oxy-Hb] rasch ab und erreicht innerhalb von wenigen Sekunden wieder Baseline-Niveau. Ein poststimulatorischer Undershoot ist nur in einzelnen Versuchspersonen erkennbar.

Dem Anstieg des [oxy-Hb] folgt mit einer zeitlichen Verzögerung von wenigen Sekunden ein in etwa spiegelbildlicher Abfall des [deoxy-Hb]. Innerhalb von $13,1 \pm 3,9$ Sekunden zeigt sich ein plateauartiger Abfall des [deoxy-Hb], der gefolgt wird von einem partiellen Wiederanstieg und einem erneuten langsamen kontinuierlichen Abfall, der nach Beendigung der Stimulation in einen poststimulatorischen Overshoot mündet. [Oxy-Hb] Anstieg und [deoxy-Hb] Abfall zeigen im Verlauf der Stimulation ein unterschiedliches Verhältnis.

Das [total-Hb] zeigt ebenfalls einen biphasischen Anstieg. Der Zeitverlauf gleicht dem des [oxy-Hb] und weist einen stärkeren Anstieg während der späten Phase der Stimulation verglichen mit der initialen Phase der Stimulation auf. Ein ähnliches Muster findet sich auch in den Veränderungen des [diff-Hb].

3.2.2 Zeitverlauf der Blutflußgeschwindigkeitsantwort

Bei funktioneller Aktivierung findet sich in der TCD Messung ein Anstieg der CBFV in der zuführenden linken MCA. Dieser Anstieg des CBFV zeigt ebenfalls im Verlauf der Stimulation ein dynamisches biphasisches Muster. Innerhalb von $8,5 \pm 1,3$ Sekunden steigt die Blutflußgeschwindigkeit stark an, fällt danach bei anhaltender Fingerbewegung wieder auf Baselinewerte ab und zeigt einen zweiten langsameren Anstieg im späteren Verlauf der Stimulationsperiode. Dieser späte Anstieg erreicht im Durchschnitt nur geringfügig höhere Werte als der initiale Peakwert (siehe Tabelle 3).

3.2.3 Vergleich der Oxygenierungsantwort und der Blutflußgeschwindigkeitsantwort

Der Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit in der linken MCA erfolgt parallel mit dem Anstieg des [oxy-Hb] und dem Abfall des [deoxy-Hb]. Beide Antworten zeigen eine starke Ähnlichkeit im Antwortmuster. Daneben finden sich die folgenden zeitabhängigen Unterschiede:

- Während die CBFV nach dem initialen Anstieg auf Baselinewerte zurückkehrt, kommt es nur zu einem partiellen Rückgang der Oxygenierungsänderungen.

- Vergleicht man initiale und späte Phase der Stimulation so kommt es nach dem initialen Peak mit dem zweiten langsameren Anstieg des CBFV zu einem deutlich höheren Anstieg des [oxy-Hb] im späteren Verlauf der Stimulation, während das [deoxy-Hb] ähnlich dem CBFV Anstieg etwa gleich stark abfällt wie in der initialen Phase der Stimulation.

Mit dem zweiten langsameren Anstiegs des CBFV kommt es zu einer Verschiebung im Verhältnis von [oxy-Hb] Anstieg und [deoxy-Hb] Abfall in der späten Phase der Stimulation. Dementsprechend korrespondiert der CBFV Anstieg mit einem

geringeren Anstieg des [totalen Hb] in der initialen Phase und einem stärkeren Anstieg des [totalen Hb] in der späten Phase der Stimulation.

Tabelle 3: Mittlere Veränderungen der Oxygenierungsparameter und der Blutflußgeschwindigkeit bei kontralateraler und bei ipsilateraler Fingerbewegung.

	Kontralaterale Fingerbewegung (rechte Hand)		
	Initialer Peak	Spätes Maximum	
Δ CBFV	3.6 (± 2.9) cm/sec	3.9 (± 1.9) cm/sec	1.8 (± 1.5) cm/sec
li. MCA	5.7 (± 4.6) %	6.2 (± 3.0) %	2.9 (± 2.4) %
Δ [oxy-Hb]	0.42 (± 0.4) AU	0.68 (± 0.4) AU	0.41 (± 0.35) AU
Δ [deoxy-Hb]	- 0.13 (± 0.2) AU	- 0.20 (± 0.2) AU	- 0.14 (± 0.12) AU
Δ [total-Hb]	0.30 (± 0.5) AU	0.49 (± 0.5) AU	0.27 (± 0.36) AU
Δ [diff-Hb]	0.53 (± 0.40) AU	0.87 (± 0.47) AU	0.54 (± 0.38) AU

	Ipsilaterale Fingerbewegung (linke Hand)		
	Initialer Peak	Spätes Maximum	
Δ CBFV	2.0 (± 1.4) cm/sec	1.7 (± 2.1) cm/sec	0.2 (± 2.4) cm/sec
li. MCA	3.2 (± 2.2) %	2.7 (± 3.3) %	1.27 (± 3.8) %
Δ [oxy-Hb]	0.15 (± 0.2) AU	0.34 (± 0.4) AU	0.16 (± 0.3) AU
Δ [deoxy-Hb]	-0.01 (± 0.1) AU	- 0.05 (± 0.1) AU	- 0.03 (± 0.09) AU
Δ [total-Hb]	0.15 (± 0.3) AU	0.29 (± 0.4) AU	0.13 (± 0.3) AU
Δ [diff-Hb]	0.18 (± 0.24) AU	0.41 (± 0.4) AU	0.19 (± 0.3) AU

Mittelwerte der Veränderungen der Oxygenierungsparameter und der Blutflußgeschwindigkeitsänderungen für die gesamte Dauer der Stimulation, sowie getrennt nach initialer und später Phase der Aktivierung. Gegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung für 8 Probanden bei kontralateraler und ipsilateraler Fingerbewegung (signifikanter Unterschied zwischen ipsilateraler und kontralateraler Fingerbewegung $p < 0,05$).

3.2.4 Ipsi- kontralateral Vergleich

Bei Durchführung der sequentiellen Fingerbewegung mit der ipsilateralen linken Hand kommt es ebenfalls zu einem jedoch geringeren Anstieg der Blutoxygenierung über dem linken parietalen Kortex, der ebenfalls von einem Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit in der linken MCA begleitet wird. Im Vergleich zur kontralateralen Fingerbewegung zeigt sich ein ähnlicher Zeitverlauf. Die Veränderungen der Blutoxygenierung betragen etwa ein Drittel bis die Hälfte, die Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit etwa die Hälfte der kontralateralen Antwort (siehe Tabelle 3).

Im Gegensatz zur kontralateralen Fingerbewegung zeigt sich im Zeitverlauf sowohl der Blutoxygenierungs-, wie der Blutflußgeschwindigkeitsantwort, verglichen mit der kontralateralen Fingerbewegung, ein stärkerer Rückgang der Veränderungen nach dem initialen Peak. Die Oxygenierungsänderungen kehren auf Baseline-Werte zurück, die Veränderung der Blutflußgeschwindigkeit fallen gar unterhalb die Baseline ab. Der statistische Vergleich der Peakmittelwerte ergibt eine signifikante kontralaterale Dominanz für [oxy-Hb], [deoxy-Hb], und CBFV in der initialen und der späten Phase der Stimulation während die Veränderungen im [total-Hb] erst in der späten Phase der Stimulation einen signifikanten ipsi- kontralateralen Unterschied zeigen.

3.2.5 Zeitlicher Zusammenhang zwischen Veränderungen der Blutoxygenierung und Änderungen der Blutflußgeschwindigkeit.

Die starke Ähnlichkeit im Zeitverlauf läßt einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit und Veränderungen der Blutoxygenierung vermuten.

Dies bestätigt sich in der Korrelationsanalyse. Die Korrelation ergibt hochsignifikante Werte zwischen Blutflußgeschwindigkeitsänderungen und den Veränderungen der einzelnen Oxygenierungsparameter (siehe Tabelle 4). Der Anstieg der CBFV korreliert positiv mit dem Anstieg des [oxy-Hb] und negativ mit dem Abfall des [deoxy-Hb]. Zur Beschreibung des Zusammenhanges im Verlauf der

Stimulation wurde die Zeitreihenkorrelation zusätzlich in verschiedenen Zeitfenstern durchgeführt.

Tabelle 4: Ergebnisse der Zeitreihenkorrelation zwischen Veränderungen der CBFV und den Veränderungen der einzelnen Oxygenierungsparameter während initialer und später Phase der Aktivierung

Kontralaterale Fingerbewegung (Rechte Hand)						
	Zeit nach Stimulationsbeginn (Sekunden)					
	0 - 80	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 65	65 - 75
Δ [oxy-Hb]/ Δ CBFV	r = 0.79 r ² = 0.62 p<0.001	r = 0.94 r ² = 0.88 p<0.001	r = 0.62 r ² = 0.39 p<0.05	r = 0.42 r ² = 0.17 n.s.	r = 0.91 r ² = 0.83 p<0.001	r = 0.36 r ² = 0.13 n.s.
Δ [deoxy-Hb]/ Δ CBFV	r = 0.73 r ² = 0.54 p<0.001	r = 0.82 r ² = 0.67 p<0.01	r = 0.68 r ² = 0.46 p<0.05	r = 0.68 r ² = 0.46 p<0.05	r = 0.83 r ² = 0.69 p<0.001	r = 0.95 r ² = 0.89 p<0.001
Δ [total-Hb]/ Δ CBFV	r = 0.74 r ² = 0.54 p<0.001	r = 0.87 r ² = 0.77 p<0.001	r = 0.17 r ² = 0.03 n.s.	r = 0.11 r ² = 0.61 n.s.	r = 0.87 r ² = 0.75 p<0.001	r = 0.80 r ² = 0.65 p<0.01
Δ [diff-Hb]/ Δ CBFV	r = 0.80 r ² = 0.64 p<0.001	r = 0.93 r ² = 0.86 p<0.001	r = 0.86 r ² = 0.75 p<0.001	r = 0.61 r ² = 0.38 p<0.05	r = 0.93 r ² = 0.86 p<0.001	r = 0.81 r ² = 0.65 p<0.01

Ipsilaterale Fingerbewegung (Linke Hand)						
	Zeit nach Stimulationsbeginn (Sekunden)					
	0 - 80	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 65	65 - 75
Δ [oxy-Hb]/ Δ CBFV	r = 0.71 r ² = 0.52 p<0.01	R = 0.73 R ² = 0.53 P<0.01	r = 0.87 r ² = 0.77 p<0.001	r = 0.54 r ² = 0.30 n.s.	r = 0.84 r ² = 0.71 p<0.001	r = 0.30 r ² = 0.09 n.s.
Δ [deoxy-Hb]/ Δ CBFV	r = 0.61 r ² = 0.37 p<0.05	R = 0.48 R ² = 0.23 n.s.	r = 0.02 r ² = 0.0 n.s.	r = 0.70 r ² = 0.50 p<0.05	r = 0.55 r ² = 0.30 p<0.001	r = 0.86 r ² = 0.74 p<0.001
Δ [total-Hb]/ Δ CBFV	r = 0.61 r ² = 0.38 p<0.05	R = 0.44 R ² = 0.20 n.s.	r = 0.92 r ² = 0.85 p<0.001	r = 0.65 r ² = 0.42 p<0.05	r = 0.78 r ² = 0.61 p<0.001	r = 0.76 r ² = 0.58 p<0.01
Δ [diff-Hb]/ Δ CBFV	r = 0.75 r ² = 0.56 p<0.01	R = 0.73 R ² = 0.53 P<0.01	r = 0.70 r ² = 0.50 p<0.05	r = 0.22 r ² = 0.04 n.s.	r = 0.87 r ² = 0.76 p<0.001	r = 0.57 r ² = 0.32 n.s.

gegeben sind die Werte für den Korrelationskoeffizienten, das Bestimmtheitsmaß sowie das Signifikanzniveau für die Korrelation über die gesamte Stimulationsdauer sowie für die Korrelation in den einzelnen Zeitfenstern.

Die Ergebnisse zeigen, daß das Verhältnis zwischen Blutflußgeschwindigkeitsänderungen und der Veränderungen der Oxygenierungsparameter im Zeitverlauf nicht konstant ist. [Oxy-Hb] korreliert hoch signifikant im initialen Anstieg und im späten Anstieg, zeigt jedoch keine signifikante Korrelation mit dem Rückgang der Blutflußgeschwindigkeit nach dem initialen Peak. Im Gegensatz hierzu weist der [deoxy-Hb] Abfall über die gesamte Stimulationsperiode eine signifikant hohe Korrelation mit den Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit auf.

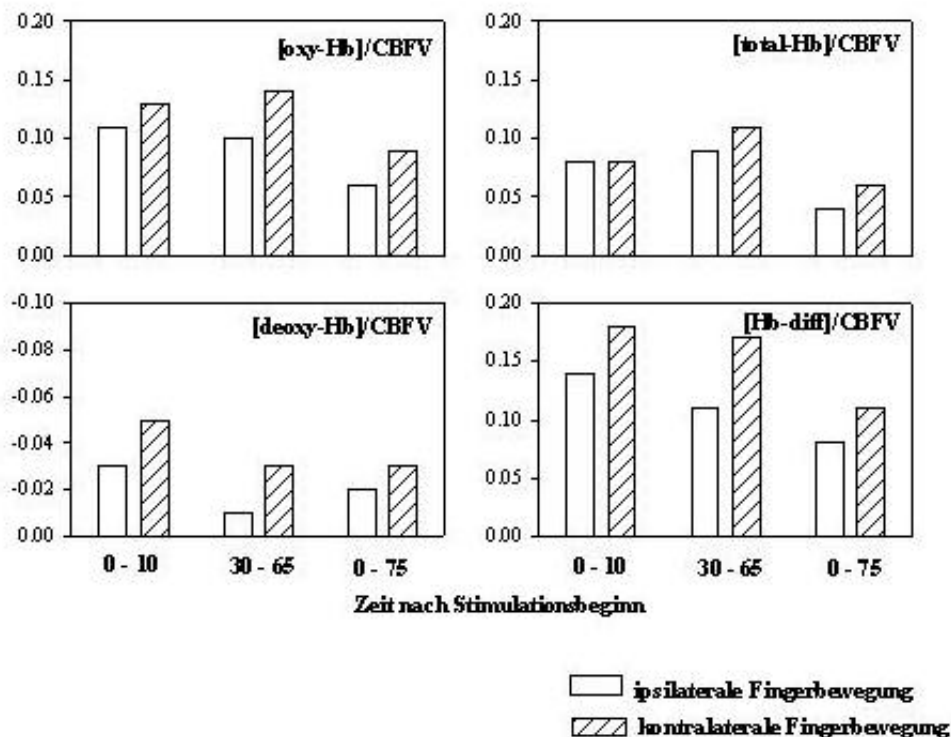
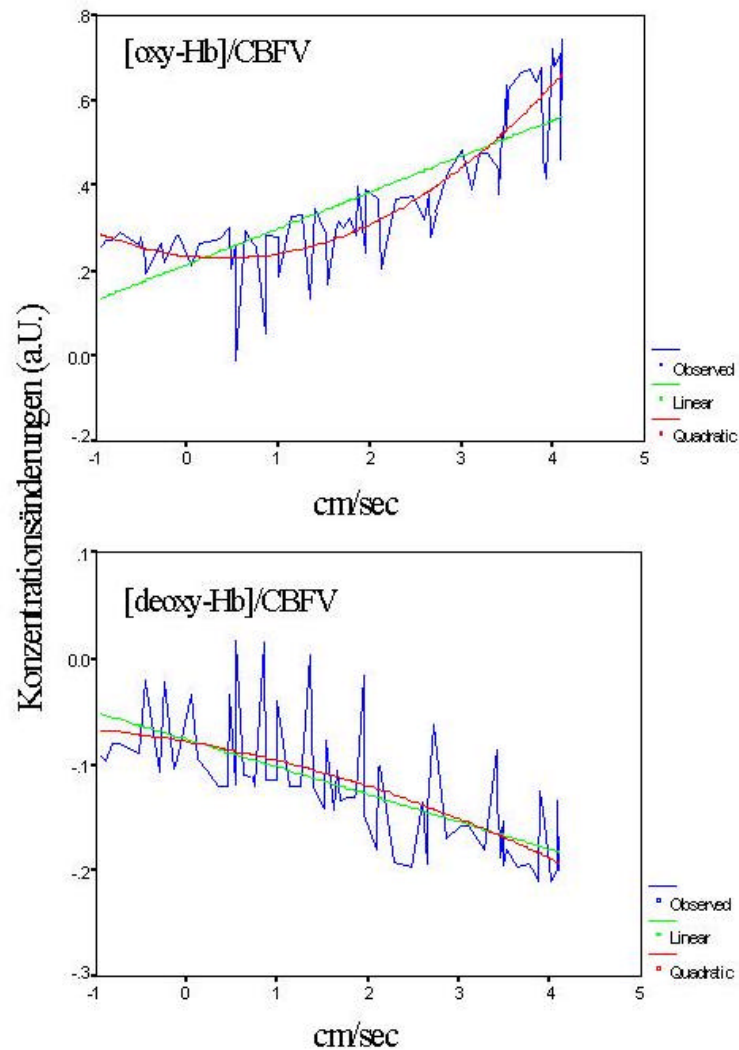


Abb. 16: Steigung der Regressionsgeraden während initialer und später Phase der Aktivierung bei ipsilateraler und kontralateraler Fingerbewegung. Es zeigt sich ein höherer Wert für die Steigung in der späten Phase der Stimulation für CBFV versus [oxy-Hb], [total-Hb] und [Hb-diff] sowie ein geringerer Wert für [deoxy-Hb]

Die Steigungen der Regressionsgeraden für die Zeitfenster in initialen und späten Anstieg sind in Abb. 16 dargestellt. Es zeigen sich unterschiedliche quantitative Verhältnisse zwischen Veränderungen des CBFV und Oxygenierungsänderungen in der initialen und der späten Phase der Stimulation. Für die Korrelation CBFV/[oxy-Hb] findet sich bei annähernd gleichem Anstieg der CBFV eine höhere Steigung der

Regressionsgeraden während der späten Phase der Stimulation im Vergleich zur initialen Phase der Stimulation. Demgegenüber zeigt sich für das Verhältnis CBFV/[deoxy-Hb] eine geringere Steigung während der späten Phase der Stimulation verglichen mit der initialen Phase der Stimulation.

Abb. 17: Zusammenhang zwischen CBFV Anstieg und Veränderungen im [oxy-Hb] und [deoxy-Hb.]



Es zeigt sich eine nichtlineare Zusammenhang zwischen CBFV Anstieg und [oxy-Hb] Anstieg sowie ein linearen Zusammenhang zwischen CBFV Anstieg und [deoxy-Hb] Abfall.

Mithilfe einer Regressionsanalyse mit Kurvenanpassung läßt sich dieser Zusammenhang im Zeitverlauf mathematisch beschreiben. Es findet sich eine unterschiedliche Beziehung zwischen Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit und Veränderungen des [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb]. Der [deoxy-Hb] Abfall verändert sich linear mit dem Anstieg des CBFV, während der [oxy-Hb] Anstieg in einem nichtlinearen Verhältnis zum Anstieg der CBFV erfolgt.

3.2.6 Zusammenfassung

Bei motorischer Aktivierung über 60 sec Stimulationsdauer findet sich ein anhaltender Anstieg der Blutoxygenierung. Die Veränderungen zeigen einen dynamischer biphasischer Zeitverlauf mit einem schnellen Anstieg zu Beginn der Stimulation, der von einem zweiten langsamen Anstieg im späteren Verlauf der Stimulation gefolgt wird. Der Anstieg des [oxy-Hb] und der Abfall des [deoxy-Hb] erfolgen parallel zu einem Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit in der zuführenden MCA. Beide Antworten zeigen eine starke Ähnlichkeit im Antwortmuster, korrelieren jedoch unterschiedlich im Zeitverlauf. Der Zeitverlauf der Blutflußgeschwindigkeitsänderungen korreliert signifikant sowohl mit dem Anstieg des [oxy-Hb] und als auch dem Abfall der [deoxy-Hb]. Diese Korrelation variiert über den Zeitverlauf. Es besteht eine unterschiedliche Beziehung zwischen Veränderungen des CBFV und den jeweiligen Veränderungen im [oxy-Hb] und im [deoxy-Hb]. Zwischen CBFV Anstieg und [oxy-Hb] Anstieg zeigt sich ein nichtlinearer und zwischen CBFV Anstieg und [deoxy-Hb] Abfall ein linearer Zusammenhang.

4 Diskussion

Die Erfassung lokaler Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung des Gehirns mithilfe nichtinvasiver transkranieller NIRS war Gegenstand dieser Arbeit. Hierzu wurde ein Modell zur multilokulären Messung und bildgebenden Darstellung der Daten entwickelt. Mittels 3D MRT wurden die gemessenen Veränderungen in ihrem topographischem Bezug zu den zugrundeliegenden Hirnstrukturen untersucht. Anhand unterschiedlicher motorischer Stimulationsparadigmen wurde geprüft, ob die gemessenen Veränderungen der Blutoxygenierung in ihrer Lokalisation der bekannten somatotopischen Gliederung des motorischen Kortex folgen.

Gegenstand des zweiten Teils der Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen intrakraniellen hämodynamischen Veränderungen einerseits und lokalen Veränderungen der Blutoxygenierung andererseits sowie deren zeitlichen Zusammenhang im Verlauf der Aktivierungsphase zu untersuchen. Hierzu wurden Untersuchungen mit einer Stimulationsdauer von 60 sec durchgeführt und mit simultanen Messungen von Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit in der dieses Gebiet versorgenden MCA korreliert.

Die Untersuchungen zeigten, daß es möglich ist, mithilfe multilokulärer Ableitungen ein kortikales Mapping durchzuführen und die räumlich-zeitliche Charakteristik von Veränderungen der Blutoxygenierung reproduzierbar zu erfassen. Bei funktioneller Aktivierung des Gehirns zeigt sich ein lokalisierter Anstieg der Blutoxygenierung. Ein Anstieg des [oxy-Hb] und ein Abfall des [deoxy-Hb] findet sich lokalisiert mit einem regionalen Maximum in engem topographischem Bezug zu den zugrundeliegenden mutmaßlich aktivierten Hirnstrukturen. Die Spezifität dieser Veränderungen wurde durch die Unterschiede in der Stärke und der Lokalisation vor allem der Veränderungen der deoxy-Hb Konzentration deutlich. Bei Aktivierung unterschiedlicher motorischer Kortexareale folgen diese Veränderungen grob der bekannten somatotopischen Gliederung des motorischen Kortex.

Der Anstieg der Blutoxygenierung ist verbunden mit einem Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit in der zuführenden A. cerebri media. Dabei erfolgt der Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit parallel mit einem Anstieg des [oxy-Hb] und dem Abfall des [deoxy-Hb]. Die Korrelation zwischen Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit im zuführenden Gefäß und den regionalen Veränderungen der Blutoxygenierungsparameter variiert im Zeitverlauf. Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit stehen in einem unterschiedlichen Verhältnis zu Veränderungen des [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb]. Veränderungen des [deoxy-Hb] zeigen eine lineare und Veränderungen des [oxy-Hb] zeigen eine nichtlineare Beziehung zu Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit. Ein signifikant geringerer Anstieg der Blutoxygenierung sowie des CBFV findet sich auch bei ipsilateraler Handbewegung.

In der folgenden Diskussion sollen die Ergebnisse dieser Untersuchungen auf der Basis physiologischer Veränderungen im Rahmen der neurovaskulären Kopplung sowie im Rahmen methodischer Gesichtspunkte der NIRS-Technik diskutiert werden.

4.1 Zusammenhang zwischen lokaler neuronaler Aktivität und Veränderungen der Blutoxygenierung.

Die indirekte Erfassung neuronaler Aktivierung, wie sie in der vorliegenden Untersuchung mithilfe der NIRS erfolgte basiert auf der engen Kopplung neuronaler Aktivität mit Veränderungen des Blutfluß und des Metabolismus. Das Phänomen der neurovaskulären Kopplung, das erstmals durch Roy und Sherrington (ROY UND SHERRINGTON 1890) beschrieben wurde war bisher Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (siehe zur Übersicht VILLRINGER UND DIRNAGL 1995). Unterschiedliche Aspekte dieser vaskulären und metabolischen Veränderungen bilden die physiologische Grundlage zur bildgebenden Erfassung lokaler neuronaler Aktivität. Mithilfe unterschiedlicher Neuroimagingverfahren konnte gezeigt werden, daß es bei funktioneller Aktivierung zu einem lokalen Anstieg des regionalen Blutflusses sowie des regionalen Blutvolumens (FOX UND RAICHLE 1986, BELLIVEAU ET. AL. 1991) kommt.

Die Erfassung funktioneller Aktivierung des Gehirns mithilfe der NIRS basiert auf Veränderungen der Blutoxygenierung. Es gibt mehrere Hinweise dafür, daß es bei funktioneller Aktivierung im Rahmen der neurovaskulären Kopplung mit dem Anstieg des rCBF auch zu einem Anstieg der Blutoxygenierung im aktivierten Hirnareal kommt.

- PET Untersuchungen zeigen, daß bei funktioneller Aktivierung des Gehirns der Blutfluß stärker ansteigt als der Sauerstoffmetabolismus (FOX UND RAICHLE 1986a, FOX ET. AL. 1988).

- Auf Veränderungen der Blutoxygenierung basiert auch das sog. BOLD Kontrastverfahren des fMRT. Die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins sind abhängig von der Hämoglobinoxygenierung und führen zu Signalintensitätsänderungen in T2 und T2* gewichteten Pulssequenzen (OGAWA ET. AL. 1990, TURNER ET. AL. 1991, OGAWA ET. AL. 1993). Der kernspintomographische BOLD-Kontrast (blood oxygen level dependent) nutzt die paramagnetischen Eigenschaften des [deoxy-Hb] als intravaskuläres Kontrastmittel (THULBORN ET. AL. 1982). Ein lokalisierter Anstieg der Signalintensität im BOLD Kontrast als Hinweis auf einen lokalen Abfall der deoxy-Hb Konzentration konnte bei funktioneller Aktivierung des Gehirns in zahlreichen Studien gezeigt werden (KWONG ET. AL. 1992, TURNER ET. AL. 1993, FRAHM ET. AL. 1992, OGAWA ET. AL. 1992, BANDETTINI ET. AL. 1992, BELLIVEAU ET. AL. 1992).

- Der lokale Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und Veränderungen der Blutoxygenierung ist auch aus optischen Messungen am offenen Kortex bekannt (FROSTIG ET. AL. 1990, MALONEK UND GRINVALD 1996). Untersuchungen mithilfe des optischen Imaging, die mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung erfolgen, zeigen lokalisierte Veränderungen der Blutoxygenierung bei visueller und somatomotorischer Stimulation im Tier (GRINVALD ET. AL. 1986, TS'O ET. AL. 1990, FROSTIG ET. AL. 1990, MALONEK UND GRINVALD 1996, NARAYAN

ET. AL. 1995) sowie bei somatomotorischer Stimulation und epileptischer Aktivität intraoperativ im Menschen (HAGLUND ET. AL. 1992). Da diese Messungen direkt von der Kortexoberfläche erfolgen, erlauben sie direkte Rückschlüsse über die räumliche und zeitliche Beziehung zwischen Veränderungen der Blutoxygenierung und den aktivierten kortikalen Strukturen. Untersuchungen mittels optischer Imaging-Spektroskopie die von Malonek und Grinvald durchgeführt wurden zeigen, daß es offenbar nach einer initialen kurzzeitigen Deoxygenierung zu einem langanhaltenden Anstieg der Blutoxygenierung im aktivierten Kortexareal kommt (MALONEK UND GRINVALD 1996).

- Diese Ergebnisse werden weiterhin gestützt durch direkte Messungen des venösen PO_2 (PLUM ET. AL. 1968), die bei gesteigerter neuronaler Aktivität einen Anstieg der vaskulären Oxygenierung zeigen. Messungen des PO_2 im Gewebe lassen bei funktioneller Aktivierung auf einen lokalisierten Anstieg der kortikalen Sauerstoffversorgung schließen (COOPER ET. AL. 1966, COOPER Et. AL. 19975, LENIGER-FOLLERT UND LÜBBERS 1976).

In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen geben die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung Hinweise dafür, daß der mit der NIRS gemessene Anstieg der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung lokalisiert auftritt und in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit intrakraniellen hämodynamischen Veränderungen steht.

4.1.1 Räumliche Charakteristik von Veränderungen des [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb].

Im Gegensatz zu früheren unilokulären Messungen war es mithilfe der hier vorgestellten multilokulären Messungen möglich, Veränderungen von [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb] in ihrer räumlich-zeitlichen Charakteristik zu erfassen. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen zeigt sich bei funktioneller Aktivierung ein Anstieg des [oxy-Hb] und einen Abfall des [deoxy-Hb]. Die multilokuläre Messung zeigt, daß diese Veränderungen lokalisiert und mit einem regionalen Maximum im Messgebiet auftreten. Geht man davon aus, daß in allen

Meßpositionen kortikales Gewebe erreicht wird, so spricht dies dafür, daß diese Veränderungen lokale Veränderungen der Blutoxygenierung im Rahmen der neurovaskulären Kopplung reflektieren.

Daneben spricht der Befund, daß sich nicht in allen Messpositionen Veränderungen der Blutoxygenierung finden, gegen das Vorhandensein eines wesentlichen Beitrags global systemischer oder extrazerebraler Veränderungen im NIRS Signal. Eine systemische Komponente mit generalisiertem Anstieg des regionalen Blutflusses wurde beispielsweise im Rahmen eines Arousal Effektes mit erhöhter generalisierter Hirntätigkeit sowie Mitreaktion von Blutdruck und Herzfrequenz als Ursache für einen initialen Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit in TCD Messungen bei funktioneller Aktivierung diskutiert (SITZER ET. AL. 1994). Eine globale Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses oder eine Veränderung der Hautdurchblutung müßte jedoch zu Veränderungen in allen Messpositionen im Messareal führen.

Bemerkenswert ist ein Mismatch in der räumlichen Ausdehnung der [oxy-Hb] und der [deoxy-Hb] Antwort. Innerhalb der ersten 5-10 Sekunden zeigt sich ein weniger stark lokalisierter weiträumiger Anstieg des [oxy-Hb], der mit einigen Sekunden Verspätung von einem stärker lokalisierten Abfall des [deoxy-Hb] gefolgt wird. Eine unterschiedliche räumliche Charakteristik von Veränderungen des [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb] wird auch in optischen Messungen am offenen Kortex im Tier beobachtet. Malonek und Grinvald berichten von einem stark lokalisierten initialen [deoxy-Hb] Anstieg innerhalb der ersten 2 Sekunden nach Beginn der Aktivierung. Dieser initiale [deoxy-Hb] Anstieg weist einen sehr engen Bezug zu den neuronal aktivierten Kortexstrukturen auf. Demgegenüber treten die nachfolgenden Veränderungen im Rahmen der sekundären hämodynamischen Antwort insbesondere im [oxy-Hb] weniger lokalisiert auch im Nachbargewebe auf (MALONEK UND GRINVALD 1996). Die Autoren interpretieren den stark lokalisierten initialen Anstieg des [deoxy-Hb] als spezifischen Ausdruck metabolischer Veränderungen im aktivierten Hirnareal während der sekundäre Anstieg des rCBF im Rahmen der neurovaskulären Kopplung offenbar überschüssend erfolgt und vermutlich weniger spezifisch in einem größeren kortikalen Areal auftritt als das tatsächliche neuronal

aktive. In diesem Zusammenhang wurde die Metapher von "der Bewässerung eines ganzen Gartens zum Wohl einer einzigen durstigen Pflanze" benutzt (TURNER UND GRINVALD 1994).

Der in der vorliegenden Untersuchung beobachtete räumliche Mismatch zwischen [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] Antwort spiegelt sich auch in Unterschieden im zeitlichen Muster wieder und legt die Vermutung nahe, daß die räumliche und zeitliche Charakteristik von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] Veränderungen unterschiedliche physiologische Aspekte der hämodynamischen und metabolischen Veränderungen im Rahmen der lokalen neurovaskulären Kopplung reflektieren. Möglicherweise spiegelt die weiträumigere [oxy-Hb] Antwort eine globale Komponente der vaskulären Antwort aufgrund eines weniger stark lokalisierten Anstieg des rCBF und des rCBV oder eine Umverteilung von Blutvolumen im Verlauf der Stimulation wieder, während der stärker lokalisierte [deoxy-Hb] Abfall eine spezifischere Komponente vaskulärer und metabolischer Veränderungen darstellt. Daneben könnten sich im [oxy-Hb] und im [deoxy-Hb] auch der Einfluß unterschiedlicher vaskulärer Kompartimente widerspiegeln. Welche physiologische Bedeutung diesen Veränderungen tatsächlich zukommt, ist jedoch bisher nicht vollständig geklärt und wird derzeit noch kontrovers diskutiert.

Die hier vorgestellte multilokuläre NIRS Technik hat eine wesentlich geringe räumliche und zeitliche Auflösung als die vergleichbare optische Imaging Technik am offenen Kortex. Die starke Streuung des Lichts im Gewebe führt außerdem zu einer Verzerrung des Bildes in Hinblick auf die räumliche Ausdehnung der gemessenen Veränderungen. Als Erklärung für die unterschiedliche räumliche Ausdehnung von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] Veränderungen können daher methodische Aspekte wie z.B. unterschiedliche Eindringtiefe und damit unterschiedliche Messvolumina für [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] Veränderungen, sowie Effekte im Sinne eines Partialvolumeneffektes aufgrund der Größe des Messvolumens nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die multilokuläre Messung zeigt daneben, daß im Randbereich auch andere Antwortmuster wie z.B. ein Anstieg des [deoxy-Hb] und ein Abfall des [oxy-Hb] detektiert

werden können. Solche “atypischen” Veränderungen wurden vereinzelt auch in fMRT (TURNER 1992) und PET (SEITZ ET. AL. 1992) Untersuchungen beschrieben und als Hinweis für eine Deaktivierung angrenzender Kortexareale oder eine Rekrutierung von Blutvolumen aus dem Nachbargebiet gewertet.

4.1.2 Topographischer Bezug zum aktivierten Hirnareal

Die transkranielle NIRS beinhaltet selbst keine topographische Information über die im Messvolumen enthaltenen signalgebenden Strukturen. Für die Interpretation der gemessenen Veränderungen ist daher der lokale Bezug zu den mutmaßlich aktivierten Hirnstrukturen von entscheidender Bedeutung. In der vorliegenden Untersuchung wurden die multilokulären NIRS Messungen mit der topographischen Information aus hochauflösenden 3D MRT Untersuchungen kombiniert. Auf diese Weise war es möglich, die Messergebnisse bei jeder einzelnen Versuchsperson individuell in einem topographischen Zusammenhang mit den zugrundeliegenden Hirnstrukturen zu untersuchen.

Die funktionelle Aktivierung des motorischen Kortex war bisher Gegenstand zahlreicher Untersuchungen des PET und des fMRT. Ein Anstieg des rCBF sowie einen Anstieg der Signalintensität im BOLD Kontrast findet sich bei motorischer Aktivierung unter anderem in primär motorischen Arealen (M1), prämotorischen Arealen (PMA) sowie in somatosensiblen Arealen entlang des Sulcus centralis. (FOIT ET. AL. 1980, ROLAND ET. AL. 1984, INGVAR ET. AL. 1977, OLESEN ET. AL. 1971, COLEBATCH ET. AL. 1989, RAO ET. AL. 1993, KIM ET AL. 1993). Dabei finden sich die Veränderungen des rCBF und der Blutoxygenierung in prä- und postzentralen Kortexarealen der kontralateralen Hemisphäre und zum Teil in geringerem Ausmaß auch in der ipsilateralen Hemisphäre (HALSEY ET. AL. 1979, KIM ET. AL. 1993). Die Lokalisation der sekundären vaskulären Veränderungen folgt in Abhängigkeit vom durchgeführten motorischem Aktivierungsparadigma der aus elektrophysiologischen Untersuchungen bekannten somatotopischen Gliederung von medial nach lateral in den entsprechenden somatotopischen Arealen (GRAFTON ET. AL. 1991, GRAFTON ET. AL. 1993, RAO ET. AL. 1995).

In Übereinstimmung mit diesen Befunden findet sich in den multilokulären Messungen bei motorischer Aktivierung ein lokalisierter Anstieg der Blutoxygenierung mit einem Anstieg von [oxy-Hb] und einem Abfall von [deoxy-Hb] in engem topographischem Bezug zu prä- und postzentralen Kortexarealen entlang des Sulcus centralis. Dieses regionale Muster von Veränderungen der oxy-Hb und der deoxy-Hb Konzentration ist auch in Übereinstimmung mit einer simultanen fMRT-NIRS Studie, die zeigt, daß ein Anstieg des [oxy-Hb] und ein Abfall des [deoxy-Hb] immer dann zu finden war, wenn die Optoden in engem topographischem Bezug zu dem im BOLD Kontrast detektierten Hirnareal platziert waren (KLEINSCHMIDT ET. AL 1996). Ein Anstieg des [oxy-Hb] und ein Abfall des [deoxy-Hb] kann demnach als typisches Muster für Veränderungen der Blutoxygenierung im aktivierten Kortexareal gewertet werden. Ein isolierter Anstieg des [oxy-Hb], wie er in einigen früheren NIRS Studien bei funktioneller Aktivierung berichtet wird (KATO ET. AL. 1993), findet sich lediglich in angrenzenden Hirnstrukturen und erklärt sich möglicherweise durch eine nicht exakte Positionierung der Messungen mit Bezug zum aktivierten Kortexareal. Ein solches Antwortmuster reflektiert vermutlich hämodynamische Veränderungen im Randbereich des aktivierten Areals.

Ein lokalisierter Anstieg des [oxy-Hb] und ein Abfall des [deoxy-Hb] finden sich in gleicher Weise bei Durchführung der drei unterschiedlichen motorischen Aktivierungsparadigma. Die Aktivierung unterschiedlicher motorischer Kortexareale führte erwartungsgemäß zu Unterschieden in der Lokalisation und Stärke der maximalen Oxygenierungsantwort. Die Lokalisation der maximalen Veränderungen der Blutoxygenierung folgte grob der aus elektrophysiologischen Untersuchungen bekannten somatotopischen Gliederung des somatomotorischen Rindenfeldes. Die Veränderungen des [deoxy-Hb] wiesen jedoch einen stärkeren topographischen Bezug zu den mutmaßlich aktivierten Kortexstrukturen auf als die Veränderungen des [oxy-Hb]. Die Veränderungen des [deoxy-Hb] stellen demnach vermutlich den spezifischeren Parameter zur Erfassung lokaler neuronaler Veränderungen dar während die stärkere räumliche Ausdehnung des [oxy-Hb] Anstieges eine Differenzierung der unterschiedlichen motorischen Kortexareale nicht zuläßt. Die Lokalisation der signifikanten [deoxy-Hb] Veränderungen ist im Rahmen der

begrenzten räumlichen Auflösung der NIRS weitgehend in Übereinstimmung mit einer fMRT Studie von Rao und Mitarbeitern (RAO ET. AL. 1995), der dieselben Stimulationsparadigmen verwendet wie in der hier vorliegenden Untersuchung.

Eine mögliche Erklärung für die quantitativen Unterschiede bei Durchführung unterschiedlicher Aktivierungsparadigma könnte sowohl in einem unterschiedlichen Ausmaß neuronaler Aktivierung wie auch in Unterschieden in der Kopplung hämodynamischer oder metabolischer Vorgänge bei neuronaler Aktivierung unterschiedlicher Hirnareale liegen. Eine andere Erklärung wäre, daß diese Hirnregionen in unterschiedlich starker Distanz zur Kopfoberfläche liegen und daher aufgrund der begrenzten Penetrationstiefe des NIR Lichtes nicht oder nicht vollständig im Messvolumen erfaßt werden. Die generell geringere Ausprägung der Veränderungen bei Fußbewegung ist demnach möglicherweise darauf zurückzuführen, daß das aktivierte Hirngebiet tiefer im Interhemisphärenspalte liegt (RAO ET. AL. 1995) und daher im Gegensatz zu den oberflächlich liegenden Strukturen der lateralen Konvexität schlechter mit der NIRS erreicht wird.

Der enge topographische Bezug zu den zugrundeliegenden mutmaßlich aktivierten Hirnstrukturen sowie die unterschiedliche topographische Lokalisation bei Durchführung unterschiedlicher motorischer Aktivierungsparadigma, spricht für die Spezifität der gemessenen Oxygenierungsantwort. Die Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit neurophysiologischen Befunden und dem Ergebnis anderer funktionell bildgebender Untersuchungsmethoden. Dies läßt den Schluß zu, daß die mit der NIRS gemessenen lokalisierten Veränderungen der Blutoxygenierung Folge lokaler neuronaler Aktivierung im aktivierten Hirnareal widerspiegeln und mithilfe der multilokulären NIRS, im Rahmen einer begrenzten räumlichen Auflösung, auch zuverlässig in ihrer räumlichen und zeitlichen Charakteristik erfaßt werden können. Die räumliche und zeitliche Charakteristik dieses Antwortmusters legt die Vermutung nahe, daß die Veränderungen von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] unterschiedliche physiologische Aspekte der vaskulären Veränderungen im Rahmen der neurovaskulären Kopplung reflektieren.

Die vorliegende Studie stellt bisher die erste systematische Untersuchung der

räumlichen Charakteristik von Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung des Gehirns mithilfe der transkraniellen NIRS dar. Eine vergleichbare Studie von Maki und Mitarbeitern (MAKI ET. AL. 1995) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis, beschreibt jedoch lediglich Veränderungen der Blutoxygenierung bei sequenzieller Fingerbewegung bei einer einzelnen Versuchsperson.

4.1.3 Methodische Limitationen des NIRS Mapping

Lokalisierte Veränderungen der Blutoxygenierung ließen sich bei allen fünf Versuchspersonen individuell und reproduzierbar nachweisen. Die Untersuchung zeigt, daß es mithilfe der multilokulären NIRS möglich ist, ein kortikales Mapping durchzuführen und damit lokale Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung nichtinvasiv transkraniell in einem räumlichen Zusammenhang bildgebend zu erfassen. Dies stellt einen wichtigen Schritt zur Etablierung der Methode als funktionell bildgebendes Untersuchungsverfahren dar. Eine bildgebende Anwendung der transkraniellen NIRS auch mit einfachen Meßsystemen ähnlich der optischen Bildgebung am offenen Kortex erscheint damit prinzipiell möglich. Im folgenden sollen wesentliche Einschränkungen bei der Anwendung dieser Methode diskutiert werden.

Wesentliche methodische Limitationen für die bildgebende Anwendung der NIRS ergeben sich aus der Messgeometrie bei transkranieller Anwendung sowie aus der Streuung der Photonen im Gewebe. Aufgrund der starken Streuung ist es mit konventionellen NIRS Methoden nicht möglich den Lichtweg im Gewebe genau zu bestimmen. Lokale und interindividuelle anatomische Unterschiede können daher zu einem unterschiedlichen Beitrag einzelner Hirnstrukturen im Messvolumen sowie zu einer unterschiedlichen Eindringtiefe des Lichtes in den unterschiedlichen Messpositionen führen. Dies hat zur Folge, daß die Konzentration der Blutoxygenierungsparameter nicht absolut quantifiziert werden kann und daß eine genaue Definition des Messvolumens sowie der signalgebenden Strukturen derzeit nicht möglich ist.

Die vorliegende Untersuchung wurde mittels eines konventionellen Meßsystems mit kontinuierlicher Lichtquelle durchgeführt und erlaubt daher nicht die simultane Erfassung der optischen Pfadlänge. Die Messungen basieren auf der Annahme, daß bei gleichem Interoptodenabstand eine annähernd gleiche Pfadlänge sowie eine ungefähr gleiche Eindringtiefe des Lichtes im Gewebe erreicht wird. Diese Annahme wird gestützt durch Modelluntersuchungen und theoretische Berechnungen (CHANCE ET. AL. 1988, PATTERSON UND WILSON 1991, SEVICK ET. AL. 1992, SEVICK ET. AL. 1994). Sie berücksichtigt jedoch nicht den Einfluß lokaler anatomischer Unterschiede auf die Ausbreitung des Lichtes im Gewebe. Lokale Unterschiede in der tatsächlichen Pfadlänge können daher zur Einschränkung in der quantitativen Vergleichbarkeit der Messergebnisse in den unterschiedlichen Messpositionen führen. Zum Einfluß lokaler anatomischen Faktoren auf den Lichtweg im Gewebe liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor (HIRAOKA ET. AL. 1993, FIRBANK ET. AL. 1993, OKADA ET. AL. 1995). Messungen der Pfadlänge mittels zeitaufgelöster und frequenz aufgelöster Techniken zeigen bei gleichem Interoptodenabstand eine interindividuelle Variabilität von ca. 15%. (VAN DER ZEE ET. AL. 1992, DUNCAN ET. AL. 1995.) Dementsprechend hoch ist auch die Fehlerbreite aufgrund lokaler intraindividuellen anatomischer Unterschiede in der Gewebezusammensetzung bei der Vergleichbarkeit multilokulärer Messungen und damit der bildgebenden Rekonstruktion einzuschätzen.

Neuere technische Entwicklungen auf der Basis frequenz- und zeitaufgelöster Techniken erlauben bereits die simultane Bestimmung von Lichtabsorption und -streuung. Dies ermöglicht nicht nur die quantitative Berechnung von Veränderungen der Blutoxygenierungsparameter sondern läßt daneben auch eine genauere Bildrekonstruktion sowie eine verbesserte räumliche Auflösung in naher Zukunft erwarten (BENARON UND STEVENSON 1993., SHINOHARA ET. AL. 1993, CHANCE ET. AL. 1993a). Mit der gleichzeitigen Weiterentwicklung von Rekonstruktionsalgorithmen, die den Lichtweg einbeziehen, erscheint damit eine quantitative Bildgebung von Veränderungen der Blutoxygenierung im Gehirn prinzipiell möglich. Eine in Zusammenarbeit mit der University of Stanford durchgeführte Untersuchung kommt unter Anwendung eines zeitaufgelösten NIRS

Imaging Systems prinzipiell zum selben Ergebnis wie die hier vorgelegte Untersuchung. Bei sequenzieller Fingerbewegung wurden mithilfe eines multilokulären zeitaufgelösten Meßsystems in einer koronaren Schicht über dem motorischen Kortex Veränderungen der Blutoxygenierung mit unterschiedlicher Eindringtiefe des Lichtes gemessen und mit einer BOLD sensitiven fMRT desselben Probanden bei gleichen Versuchsbedingungen verglichen. Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Untersuchungen wurden diese Messungen in einer coronaren Schicht mit unterschiedlicher Tiefenauflösung vorgenommen. Die Bildrekonstruktion der optischen Messungen wurde unter selektiver Einbeziehung von Photonen mit einer definierten optischen Pfadlänge durchgeführt. Der über dem motorischen Kortex gemessene Anstieg der Blutoxygenierung korrespondierte, mit hoher Genauigkeit sowohl in der Tiefenausdehnung wie auch in der räumlichen Ausdehnung entlang der kortikalen Oberfläche, mit den in der selben coronaren Schicht gemessenen lokalen Signalintensitätsänderungen des BOLD Kontrast fMRT. Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß der Einfluß lokaler anatomischer Faktoren auf den Lichtweg relativ gering sein muß. Jüngste Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, die mit neu entwickelten multilokulären Meßsystemen jedoch zum Teil mit anderen Techniken oder Berechnungsalgorithmen arbeiten, berichten prinzipiell vergleichbare Ergebnisse für die funktionelle Untersuchung des Gehirns (MAKI ET. AL. 1995, CHANCE ET. AL 1997).

Verglichen mit anderen bildgebenden Verfahren ist die räumliche Auflösung der Methode derzeit ausgesprochen gering. Messungen mit einer größeren Anzahl von Messpositionen in einem größeren Messareal sind daher notwendig, um die räumliche Auflösung zu verbessern. Daneben kann die räumliche Auflösung sowie die Tiefenauflösung im einzelnen Messvolumen vermutlich durch zeitaufgelöste Messungen noch weiter verbessert werden. Solche Untersuchungen wurden im Tier bereits realisiert (BENARON ET. AL. 1993, SHINOHARA ET. AL. 1993). Im Menschen sind diese Messungen schwieriger realisierbar, da sie nicht wie im Tier im Transmissionsmodus sondern lediglich im Reflektionsmodus durchgeführt werden können und außerdem mit einem schlechteren Signal-zu-Rauschverhältnisses verbunden sind.

4.1.4 Signalbeitrag intrazerebraler und extrazerebraler Strukturen.

Welchen differentiellen Beitrag intrazerebrale und extrazerebrale Strukturen zum NIRS Signal leisten, ist immer noch ein kontrovers diskutiertes Problem. Prinzipiell läßt sich der Einfluß unterschiedlicher Strukturen im Meßvolumen nicht differenzieren. Für die kortikale Herkunft des Signals bei funktioneller Aktivierung sprechen jedoch Vergleichsuntersuchungen mit bildgebenden funktionellen Imagingverfahren wie PET und fMRT. Simultanen PET-NIRS Untersuchungen zeigten eine gute Korrelation von Veränderungen des [total Hb] mit Veränderungen des rCBF bei einer angenommenen Eindringtiefe des NIRS Signals von 0,9 cm im Kortex (VILLRINGER ET. AL. 1997). Bei simultaner fMRT-NIRS Untersuchung zeigte sich bei einem Optodenabstand von 3,5 cm ein spiegelbildlicher Abfall des [deoxy-Hb] nur, wenn die Optoden über dem aktivierten Kortexareal platziert waren (KLEINSCHMIDT ET. AL. 1996). Weitere Hinweise für den kortikalen Ursprung des Signals ergeben sich aus der Organisation des motorische Kortex. So zeigt sich eine klare kontralaterale Dominanz der Oxygenierungsantwort (OBRIG ET. AL 1996) auch in der hier vorliegenden Untersuchung.

Die Befunde simultaner TCD-NIRS Messungen zeigen bei globalen Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses eine deutliche Korrelation zwischen intrakraniellen hämodynamischen Veränderungen und regionalen Veränderungen der Blutoxygenierung (SMIELEWSKI ET. AL. 1995). Darüber hinaus konnte in einer intraoperativen TCD-NIRS Vergleichsstudie, gezeigt werden, daß die Unterbrechung der extrazerebralen Blutversorgung offenbar keinen wesentlichen Einfluß auf die Messung der Blutoxygenierung hat (KIRKPATRICK ET. AL 1995a). Die hier vorgelegten Ergebnisse der TCD-NIRS Vergleichsstudie zeigen, daß auch bei funktioneller Aktivierung eine enge Korrelation zwischen lokalen Messungen der Blutoxygenierung und den Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit im intrakraniellen Gefäß. Grundsätzlich wird die Stärke des intrazerebralen Signalanteils wesentlich auch vom Interoptodenabstand bestimmt (HARRIS ET. AL. 1993). Simultane Untersuchungen der Hautdurchblutung bei funktioneller Aktivierung, (VILLRINGER ET. AL. 1993) sowie die Tatsache, daß in den multilokulären Messungen nicht in allen Messpositionen eine Antwort detektiert werden kann, sprechen jedoch ebenfalls gegen einen wesentlichen extrazerebralen Anteil am NIRS

Signal. Welche Rolle der extrazerebrale Beitrag zum Signal hat hängt jedoch auch von der jeweiligen Fragestellung der Messung ab. Da bei der Untersuchung funktionellen Aktivierung des Gehirns lediglich stimuluskorrelierte Veränderungen der Blutoxygenierung gemessen werden, dürfte dem extrazerebralen Signalanteil grundsätzlich eine geringere Bedeutung zukommen, als bei der absoluten kontinuierlichen Bestimmungen der zerebralen Blutoxygenierung. Eine quantitative Bestimmung des Beitrags intrazerebraler und extrazerebraler Strukturen zum NIRS Signal in den jeweiligen individuellen Messungen ist jedoch derzeit nach wie vor nicht möglich.

4.2 Physiologische Basis zur Erklärung von Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung des Gehirns.

Veränderungen der Blutoxygenierung entstehen durch eine Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch und werden daher durch hämodynamische und metabolische Faktoren beeinflusst. Unter Ruhebedingungen wird der Energiebedarf des Gehirns vorwiegend durch die oxidative Verstoffwechselung von Glukose im Zitronensäure-Zyklus gedeckt und es besteht eine enge Kopplung zwischen Sauerstoffverbrauch und regionaler Durchblutung (SIESJÖ 1978, SOKOLOFF 1981, REIVICH 1974, YAROWSKI UND INGVAR 1981).

Die Arbeitshypothese zur Erklärung von Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung des Gehirns basiert wesentlich auf früheren PET Untersuchungen von Fox und Raichle (FOX UND RAICHLE 1986a, FOX ET. AL. 1988). Diese Arbeiten zeigten, daß es bei funktioneller Stimulation lokal zu einer Entkopplung von regionalem Blutfluß und Sauerstoffverbrauch kommt. Einem starken Anstieg des regionalen Blutflusses und des Glukosemetabolismus steht lediglich ein geringfügiger Anstieg des lokalen Sauerstoffverbrauches gegenüber. Zum gleichen Ergebnis kommen auch andere Untersuchungen wenn auch mit unterschiedlichen quantitativen Resultaten (SEITZ ET. AL. 1992, GINSBERG ET. AL. 1988). Dies führte zu der Annahme, daß der "Mismatch" zwischen Anstieg des

rCBF und des Sauerstoffverbrauchs unter Bedingungen gesteigerter neuronaler Aktivität im wesentlichen durch eine nichtoxidative Verstoffwechselung von Glukose und damit durch eine Entkopplung von Blutfluß und oxidativem Stoffwechsel bei gesteigerter neuronaler Aktivität zustande kommt. Gestützt wird diese Annahme durch Ergebnisse NMR spektroskopischer und tierexperimenteller Untersuchungen, die sowohl eine Verminderung der Glukosekonzentration (SILVER UND ERECINSKA. 1994 MERBOLDT ET. AL. 1992, CHEN ET. AL. 1993) sowie eine Erhöhung der Laktatkonzentration (UEKI ET. AL. 1988, PRICHARD ET. AL. 1991, SAPPEY-MARINIER ET. AL. 1992) im aktivierten Hirnareal nachweisen konnten. Daneben zeigten zellbiochemischer Untersuchungen, daß es unter Aktivierungsbedingungen unter dem Einfluß von Glutamat zu einer verstärkten Glykolyse in Astrozyten kommt. Diese Untersuchungen geben jedoch außerdem Hinweise darauf, daß das anfallende Laktat dann seinerseits von Neuronen allerdings oxidativ weiter verstoffwechselt werden kann (MAGISTRETTI UND PELLERIN 1996, PELLERIN UND MAGISTRETTI 1994).

Eine bedeutende Rolle einer nichtoxidativen Verstoffwechselung von Glukose unter Bedingungen eines gesteigerten Energiebedarfs erscheint jedoch grundsätzlich provokativ, da sie wesentlich geringere ATP Mengen liefert (SIESJO 1978). Daneben gibt es auch Hinweise die für einen oxidativen Metabolismus bei funktioneller Aktivierung sprechen (MALONEK UND GRINVALD 1996, HYDER ET. AL. 1996). In jüngster Zeit werden daher auch andere Konzepte zur Interpretation von Veränderungen der Blutoxygenierung vorgeschlagen.

Buxton und Mitarbeiter (BUXTON ET. AL. 1997a) stellten kürzlich die Hypothese auf, daß ein Anstieg der Blutoxygenierung grundsätzlich auch mit einem oxidativen Stoffwechsel vereinbar ist. Die Hypothese wird auf Modelluntersuchungen gestützt, in denen die differentiellen Einflüsse hämodynamischer Faktoren und metabolischer Faktoren auf Veränderungen der Blutoxygenierung theoretisch untersucht wurden. Die Computersimulation deutet darauf hin, daß jede auch nur geringfügige Zunahme im Sauerstoffverbrauch lediglich durch eine wesentlich stärkere Erhöhung des Sauerstoffangebotes und damit des regionalen Blutflusses gedeckt werden kann. Die Ursache für den überproportional starken Anstieg des rCBF wird in Limitationen im

Sauerstoffaustausch zwischen Kapillarnetz und Gewebe gesehen. Mit der Zunahme des rCBF im Rahmen der neurovaskulären Kopplung kommt es zu einer Abnahme der mittleren Transitzeit sowie zu einer Zunahme des mittleren Kapillardurchmessers und damit zu einer erschwerten Diffusionsfähigkeit des Sauerstoffs aus dem Blut ins Gewebe. Nach dieser Hypothese erklärt sich der Anstieg der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung allein aus dem veränderten Verhältnis zwischen regionalem Blutfluss und oxidativem Metabolismus im Vergleich zu Ruhebedingungen. Der Anstieg der Blutoxygenierung läßt sich damit nicht durch einen geringeren Sauerstoffverbrauch bei Umstellung auf nichtoxidative Verstoffwechselung der Glukose sondern durch einen überproportionalen Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses bei einem relativ geringeren Anstieg des Sauerstoffverbrauches durch oxidativen Stoffwechsel erklären. Die Resultate dieser theoretischen Berechnungen sind in guter Übereinstimmung mit den relativen Veränderungen der Signalintensität im BOLD-fMRT (BUXTON ET. AL. 1997b).

Die Annahme, daß der zusätzliche Energiebedarf bei funktioneller Aktivierung wesentlich durch oxidativen Stoffwechsel gedeckt wird, wird auch gestützt durch jüngste MR Spektroskopische Untersuchungen. Mithilfe eines neuen Verfahrens der $^1\text{H}[^{13}\text{C}]$ NMR Spektroskopie untersuchten HYDER und Mitarbeiter den TCA (tricarboxylic acid cycle) flux im Rattenhirn bei elektrischer Stimulation der Vorderpfote und errechneten daraus den Anteil oxidativ verstoffwechselter Glukose sowie den Sauerstoffverbrauch (HYDER ET. AL. 1996). In Kombination mit BOLD Kontrast fMRT konnten sie zeigen, daß im gleichen Hirngebiet, in dem sich ein Signalintensitätsanstieg im BOLD Kontrast zeigte während funktioneller Aktivierung auch ein Anstieg der oxidativen Verstoffwechselung von Glukose sowie ein Anstieg des Sauerstoffverbrauches zu detektieren war. Der Anstieg des errechneten Sauerstoffverbrauches sowie der Anteil oxidativ verstoffwechselter Glukose steigt prozentual im selben Verhältnis an, wie die autoradiographisch gemessene Zunahme des Glukosemetabolismus (UEKI ET. AL. 1988) und spricht daher für eine oxidative Energiegewinnung bei funktioneller Stimulation.

Als Hinweis für einen Anstieg des oxidativen Metabolismus wird auch die Beobachtung eines frühen, unmittelbar nach Stimulationsbeginn einsetzenden initialen

Anstiegs des [deoxy-Hb] gewertet. Ein solcher transienter Anstieg des [deoxy-Hb] als Zeichen einer initialen Deoxygenierung vor Einsetzen der sekundären hämodynamischen Antwort wurde in optischen Untersuchungen am offenen Kortex im Tier (TURNER UND GRINVALD 1994, MALONEK UND GRINVALD 1996) und vereinzelt auch in fMRT Untersuchungen im Tier und im Menschen beschrieben (ERNST UND HENNIG 1994, MENON ET. AL. 1995), da eine Reihe andere Arbeitsgruppen dies jedoch nicht nachweisen konnten, wird die Bedeutung einer initialen Deoxygenierung weiterhin kontrovers diskutiert.

Somit legen eine Reihe von neueren Untersuchungen nahe, daß auch während funktioneller Stimulation oxidativer Metabolismus der vorherrschende Mechanismus zur Energiegewinnung ist. Basierend auf dem von Buxton et. al. (BUXTON ET. AL. 1997) vorgestellten Modell erklärt sich das Vorhandensein eines Anstiegs der Blutoxygenierung in optischen Messungen sowie eines positiven BOLD Kontrastes im fMRT im Sinne einer Kopplung von Blutfluß und oxidativem Metabolismus mit einem wesentlich stärkeren Anstieg des Blutflusses im Verhältnis zum Sauerstoffverbrauch (hämodynamisch) und im Gegensatz zur Hypothese von Fox et. al. (FOX ET. AL. 1988) nicht durch eine Entkopplung von Blutfluß und oxidativem Metabolismus durch Umstellung auf nichtoxidative Stoffwechselung der Glukose (metabolisch).

Die räumliche und zeitliche Dynamik von Veränderungen des Blutflusses und des Sauerstoffmetabolismus, sowie die Kopplung dieser Variablen bestimmt demnach im wesentlichen die räumliche und zeitliche Charakteristik von Veränderungen der Blutoxygenierung. Über den räumlichen und zeitlichen Zusammenhang zwischen metabolischen und hämodynamischen Veränderungen bei funktioneller Aktivierung des Gehirns ist jedoch aufgrund methodischer Schwierigkeiten bisher nur wenig bekannt. Die Frage, welche metabolischen und hämodynamischen Einflüsse den Veränderungen der Blutoxygenierung im Einzelnen zugrunde liegen, ob der Stoffwechsel oxidativ oder nichtoxidativ erfolgt, und in welcher Weise hämodynamische und metabolische Veränderungen das zeitliche und räumliche Muster von Veränderungen der Blutoxygenierung beeinflussen, sind daher nach wie vor offene und kontrovers diskutierte Fragen.

4.2.1 Einfluß hämodynamischer Faktoren auf Veränderungen der Oxygenierungsparameter

Die Erfassung von Änderungen der Hämoglobinoxygenierung mithilfe der NIRS spiegelt Oxygenierungsänderungen im vaskulären Kompartiment wieder, die sich sowohl durch Veränderungen der regionalen Durchblutung (Hämoglobin als intravaskulärer Tracer), des regionalen Blutvolumens sowie durch Veränderungen im Sauerstoffmetabolismus erklären lassen.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß es bei funktioneller Aktivierung zu einem simultanen Anstieg von Blutflußgeschwindigkeit und Blutoxygenierung kommt. Dabei ist der Anstieg des CBFV gekoppelt mit einem Anstieg des [oxy-Hb] und einem Abfall des [deoxy-Hb]. Ähnliche Korrelationen wurden auch in tierexperimentellen Untersuchungen nachgewiesen, die bei elektrischer Stimulation einen simultanen Anstieg von rCBF und Gewebs-pO₂ zeigen konnten (LENINGER-FOLLERT UND LÜBBERS 1976). Auf regionaler mikrovaskulärer Ebene erklärt sich der Anstieg des rCBF bei funktioneller Aktivierung durch eine Vasodilatation kleiner Widerstandsgefäße (NGAI ET. AL. 1988, NGAI ET.AL 1995). Obwohl in Bezug auf die lokale Regulation der Blutflußantwort im Bereich der zerebralen Mikrozirkulation noch viele Fragen ungeklärt sind, deutet vieles darauf hin, daß es im Gefolge der Vasodilatation zu einer Zunahme des Blutzellfluxes und der Blutzellgeschwindigkeit in einzelnen Kapillaren (KUSCHINSKY UND PAULSON 1992, VILLRINGER ET. AL. 1994b) und nicht wie lange Zeit vorher angenommen zu einem Öffnen vorher verschlossener Kapillaren kommt.

Der Anstieg des [oxy-Hb] läßt sich auf der Basis dieser Befunde mit einem vermehrten Zustrom arterialisierten Blutes erklären, während es im Gefolge des Anstiegs der Blutflußgeschwindigkeit möglicherweise zu einer Dilution und einem vermehrten Auswaschen des [deoxy-Hb] aus dem venösen Kompartiment kommt. Dabei übersteigen die hämodynamischen Veränderungen offenbar den konkurrierenden Effekt einer Konversion von [oxy-Hb] zu [deoxy-Hb] im Rahmen eines Anstiegs des Sauerstoffmetabolismus. Bei nur geringfügig gesteigertem Anstieg des Sauerstoffmetabolismus kommt es damit zu einem Anstieg des [oxy-Hb]

und zu einem Abfall des [deoxy-Hb]. Die Ergebnisse der simultanen TCD-NIRS Messung lassen damit den Schluß zu, daß die mit der NIRS gemessenen Veränderungen des [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb] als Folge einer Verschiebung im Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch im Rahmen der neurovaskulären Kopplung zu verstehen sind. Demnach erklären sich die Veränderungen des [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb] aus dem konkurrierenden Effekt hämodynamischer Veränderungen (rCBF, der Blutflußgeschwindigkeit, des korpuskulären Blutvolumens) sowie von Veränderungen des Sauerstoffmetabolismus (Konversion von [oxy-Hb] zu [deoxy-Hb]). Ein Anstieg der Blutoxygenierung ist daher im Rahmen des Anstiegs des rCBF mit einem vermehrten Einstrom von arterialisiertem Blut bei lediglich geringerer Zunahme des Sauerstoffverbrauches zu erklären und resultiert in einem Anstieg des [oxy-Hb] und einem Abfall des [deoxy-Hb].

4.2.2 Einfluß unterschiedlicher vaskulärer Kompartimente auf die Messung von Veränderungen der Blutoxygenierung mittels transkranieller NIRS.

Der Einfluß unterschiedlicher vaskulärer Kompartimente auf das NIRS Signal läßt sich aufgrund der ungenauen Signalherkunft nur theoretisch beantworten. Der sehr ähnliche Zeitverlauf der Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit und der Veränderungen der Blutoxygenierung wirft die Frage auf, ob die mit der NIRS gemessenen Veränderungen tatsächlich Veränderungen der Mikrozirkulation oder lediglich den Einfluß von Veränderungen der Blutoxygenierung in größeren Gefäßen reflektieren. Die Tatsache, daß Inflow Effekte in größeren Gefäßen einen Einfluß auf die gemessenen Veränderungen der Blutoxygenierung haben können, ist beispielsweise aus fMRT Untersuchungen bekannt (LAI ET. AL. 1993, FRAHM ET. AL. 1994). Diese Untersuchungen lassen vermuten, daß es bei funktioneller Aktivierung des Gehirns auch in größeren Gefäßen ‘upstream’ und ‘downstream’ des aktivierten Hirngebietes zu einem Anstieg der Blutoxygenierung kommt. Dieser Einfluß größerer Gefäße läßt sich bei fMRT Untersuchungen durch die Wahl geeigneter Untersuchungsparameter weitgehend eliminieren. Eine selektive Gewichtung des Einflusses einzelner vaskulärer Kompartimente ist jedoch in der NIRS Untersuchung methodisch nicht möglich. Mehr als 70% des zerebralen

Blutvolumens befinden sich jedoch in Kapillaren und kleinen venösen Gefäßen, deren Gefäßdurchmesser im Schnitt nicht mehr als 50µm beträgt (PAWLIK ET. AL. 1981, BUCHWEITZ-MILTON UND WEISS 1988). Demnach dürfte der hämodynamische Effekt größerer Gefäße auf das mit der NIRS gemessene Blutoxygenierungssignal schon aufgrund der physiologischen Gegebenheiten relativ gering sein. Die theoretische Annahme, daß die mit der NIRS gemessenen Veränderungen vermutlich vorwiegend Veränderungen in der Mikrozirkulation und nicht Veränderungen in großen Gefäßen darstellen, wird auch durch Modelluntersuchungen gestützt (LIU ET. AL 1995). Diese Untersuchungen zeigen, daß der Hauptanteil der Absorption durch die große Anzahl und die Dichte kleiner Gefäße zustande kommt und daß einzelne größere Gefäße lediglich einen geringen Effekt auf die Veränderungen der Absorption haben.

Entsprechend der quantitativen Repräsentation und der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins tragen venöses und arterielles Kompartiment vermutlich in unterschiedlicher Weise zum NIRS Signal bei. Die NIRS erfaßt grundsätzlich Veränderungen der Hämoglobinoxygenierung im arteriellen sowie im venösen Kompartiment, wobei der Beitrag von kapillärem und venösem Kompartiment wahrscheinlich schon aufgrund der quantitativen Dichte den arteriellen Beitrag übersteigt. Entsprechend der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins dürfte insbesondere das [deoxy-Hb] Signal wesentlich durch den Beitrag des venösen Kompartiments zustande kommen, während die Veränderungen des [oxy-Hb] vermutlich mehr den arteriellen Schenkel des kapillären Kompartiments oder einen Anstieg der Sauerstoffsättigung im venösen Kompartiment widerspiegeln.

4.2.3 Zeitliche Dynamik von Veränderungen der Blutoxygenierung und zeitlicher Zusammenhang zwischen Veränderungen der Blutoxygenierung und Veränderungen des CBFV

Die Ergebnisse der simultanen TCD-NIRS Messung zeigen, daß der Anstieg der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung einhergeht mit einem Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit in der dieses Gebiet versorgenden A. cerebri media. Die Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit und der Blutoxygenierung zeigen ein sehr ähnliches Antwortmuster und eine enge Korrelation im Zeitverlauf. Sie lassen

damit generell auf eine zeitliche enge Kopplung neuronaler Aktivität, intrazerebraler hämodynamischer Veränderungen sowie regionalen Veränderungen der Blutoxygenierung bei motorischer Aktivierung schließen.

Der in der vorliegenden Untersuchung beschriebene dynamische biphasische Zeitverlauf mit einem schnellen initialen Peak zu Beginn der Stimulation und einem nachfolgenden zweiten langsameren Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit bei anhaltender Stimulation ist in Übereinstimmung mit den Befunden frühere TCD Untersuchungen von Droste et. al. (DROSTE ET. AL. 1989) und Sitzler et. al. (SITZER ET. AL. 1994), die einen ähnlichen Zeitverlauf bei kognitiver, sowie bei motorischer und vibratorischer Stimulation beschreiben. Dieses Muster findet sich auch in den regionalen Veränderungen der Blutoxygenierung und ist möglicherweise Ausdruck einer dynamischen Adaptation vaskulärer und hämodynamischer Veränderungen, wie sie auch in tierexperimentellen Studien gezeigt werden konnte (NGAI ET. AL. 1995). Dieser ausgeprägte biphasische Verlauf mit einem deutlichen initialen Peak findet sich nur bei Messungen des CBFV im Territorium der MCA. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei Messungen des CBFV in der PCA bei visueller Stimulation ein eher plateauartiger Verlauf (AASLID 1987, CONRAD UND KLINGELHÖFER 1989) möglicherweise als Ausdruck unterschiedlicher vaskulärer Anpassungsmechanismen in den verschiedenen Gefäßterritorien.

Trotz des dynamischen Zeitverlaufes zeigt sich, daß bei einer Stimulationsdauer von 1 Minute sowohl die Blutoxygenierung, wie auch die Blutflußgeschwindigkeit erhöht bleibt. Dies ist in Übereinstimmung mit Untersuchungen von Bandettini et. al., der bei funktioneller Aktivierung des motorischen und des visuellen Kortex mithilfe kombinierter Fluß- und BOLD Kontrast sensitiver fMRT einen anhaltenden Anstieg von Blutfluß und Blutoxygenierung über mehrere Minuten Stimulationsdauer nachweisen konnte (BANDETTINI ET. AL. 1995). Der Befund, daß sowohl Blutfluß als auch Blutoxygenierung bei anhaltender Stimulation erhöht bleiben, spricht dafür, daß es bei funktioneller Aktivierung des motorischen Kortex wahrscheinlich zu keiner nennenswerten Rekopplung von Blutfluß und Sauerstoffmetabolismus bei verlängerter Stimulationsdauer kommt. Im Gegensatz dazu zeigten einzelne fMRT Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen bei

funktioneller Aktivierung des visuellen Kortex bei verlängerter Stimulationsdauer jedoch auch einen Rückgang der Signalintensität im BOLD Kontrastverfahren (FRAHM ET. AL 1996, KRUGER ET. AL. 1996, HATHOUT ET. AL. 1994). Ursachen für solche divergenten Befunde könnten neben Veränderungen in der Kopplung neuronaler, hämodynamischer und metabolischer Veränderungen in den unterschiedlichen Kortexarealen auch in den jeweiligen Untersuchungsbedingungen sowie in methodischen Aspekten liegen und lassen sich daher nur durch die simultane Erfassung von Veränderungen des Blutfluß und der Blutoxygenierung mit hoher zeitlicher Auflösung abschließend klären.

Die Korrelationsuntersuchung im Zeitverlauf zeigt, daß es im Verlauf der Stimulation zu einer Veränderung der relativen quantitativen Beziehung zwischen CBFV und Veränderungen des [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb] kommt. Mit dem langsameren Anstieg des CBFV in der späten Phase der Stimulation kommt es zu einem relativ überproportionalen Anstieg des [oxy-Hb] und zu einem relativ dazu geringeren Abfall des [deoxy-Hb] im Verlauf der Stimulation. Das [diff-Hb] zeigt, daß die Blutoxygenierung im späteren Verlauf der Stimulation weiter ansteigt und einen höheren Wert erreicht als in der initialen Phase der Stimulation. Dies spricht gegen eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs als Ursache für das veränderte Verhältnis zwischen CBFV und rCBO im zeitlichen Verlauf der Stimulation. Die zeitabhängigen Variationen erklären sich demgegenüber am ehesten durch den unterschiedlichen Einfluß hämodynamischer Veränderungen auf die Oxygenierungsparameter. Die Analyse des Zusammenhanges zwischen CBFV und den unterschiedlichen Oxygenierungsparametern zeigt ein lineares Verhältnis zwischen CBFV-Anstieg und Abfall des [deoxy-Hb] und eine nichtlineare Beziehung zwischen CBFV und Anstieg des [oxy-Hb]. Dies legt die Vermutung nahe, daß insbesondere die Veränderungen des [deoxy-Hb] von den Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit beeinflusst werden. Mit dem schnellen und starken Anstieg des CBFV in der initialen Phase der Stimulation kommt es damit zu einem stärkeren Abfall des [deoxy-Hb] als mit dem langsameren Anstieg des CBFV im späteren Verlauf der Stimulation. Demgegenüber reflektiert der Anstieg des [oxy-Hb] vermutlich nicht nur Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit sondern auch des Blutvolumens. Der vermehrte Zustrom arterialisierten Blutes bewirkt vermutlich

nicht nur einen vermehrten Durchfluß von arterialisierten Blutzellen im Kapillarbett und im venösen Kompartiment sondern auch eine Zunahme des Anteils roter Blutzellen und damit des Blutvolumens in der Mikrozirkulation. Dieser Effekt ist vermutlich stärker ausgeprägt bei einer langsameren Zunahme der Blutflußgeschwindigkeit. Eine Zunahme des Blutvolumens im Verlauf der Stimulation könnte damit die Verschiebung im Verhältnis von [oxy-Hb] zu [deoxy-Hb] in der späten Phase der Stimulation sowie das nichtlineare Verhältnis zwischen Blutflußgeschwindigkeitsänderungen und Veränderungen des [oxy-Hb] erklären. Diese Hypothese wird gestützt durch frühere tierexperimentelle Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Veränderungen des regionalen zerebralen Blutfluß und des regionalen zerebralen Blutvolumens (GRUBB ET. AL. 1974). Diese Untersuchungen zeigen, daß zwischen Veränderungen des rCBF und Veränderungen des rCBV auf regionaler Ebene ein nichtlineares Verhältnis besteht. Bei geringerem Anstieg des rCBF kommt es relativ gesehen zu stärkeren Veränderungen des rCBV als bei einem stärkeren Anstieg des rCBF. Die starke Abhängigkeit der [deoxy-Hb] Veränderungen von den Veränderungen der Flußgeschwindigkeit erklärt demgegenüber die enge Korrelation dieser beiden Parameter im gesamten Zeitverlauf sowie das lineare Verhältnis.

Eine Klärung dieser hypothetischen Überlegungen kann jedoch nur anhand simultaner Messung unterschiedlicher Parameter direkt auf der Ebene der Mikrozirkulation und damit derzeit nur invasiv im Tierversuch erfolgen. Das unterschiedliche Verhältnis zwischen CBFV und [oxy-Hb] sowie zwischen CBFV und [deoxy-Hb] schließt die Annahme aus, daß die zeitabhängigen Variation in der Beziehung zwischen CBFV und Veränderungen der Blutoxygenierung lediglich einen Unterschied zwischen Veränderungen in der Mikrozirkulation und der Makrozirkulation reflektieren. Solche Unterschiede müßten sich in gleicher Weise in beiden Oxygenierungsparametern widerspiegeln.

4.2.4 Modell zur Erklärung metabolischer und hämodynamischer Einflüsse auf die Veränderungen der Blutoxygenierung

Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist das folgende vereinfachte theoretische Modell zur Erklärung der Veränderungen der Blutoxygenierungsparameter bei

funktioneller Aktivierung denkbar.

Dieses Modell beschreibt getrennt den Einfluß unterschiedlicher physiologischer Variablen auf Veränderungen des [oxy-Hb] und des [deoxy-Hb]. Bei funktioneller Aktivierung lassen sich die Veränderungen der Blutoxygenierung jeweils nur als komplexes Zusammenspiel einer Anzahl unterschiedlicher Variablen (Veränderungen des rCBF, rCBV, Sauerstoffmetabolismus) verstehen. Die jeweils am stärksten ausgeprägten Veränderungen dürften dabei den entscheidenden Einfluß auf das Signal ausüben. Die simultane TCD-NIRS Messung lassen vermuten, daß hämodynamische im Vergleich zu metabolischen Einflüssen einen starken Einfluß auf die mit der NIRS gemessenen Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung haben. Sie zeigt außerdem, daß sich der Einfluß dieser Variablen im Zeitverlauf ändern kann und legt die Vermutung nahe, daß unterschiedliche hämodynamische Effekte (Veränderungen des rCBF bzw. Des rCBV) einen unterschiedlichen Einfluß auf [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] Veränderungen haben.

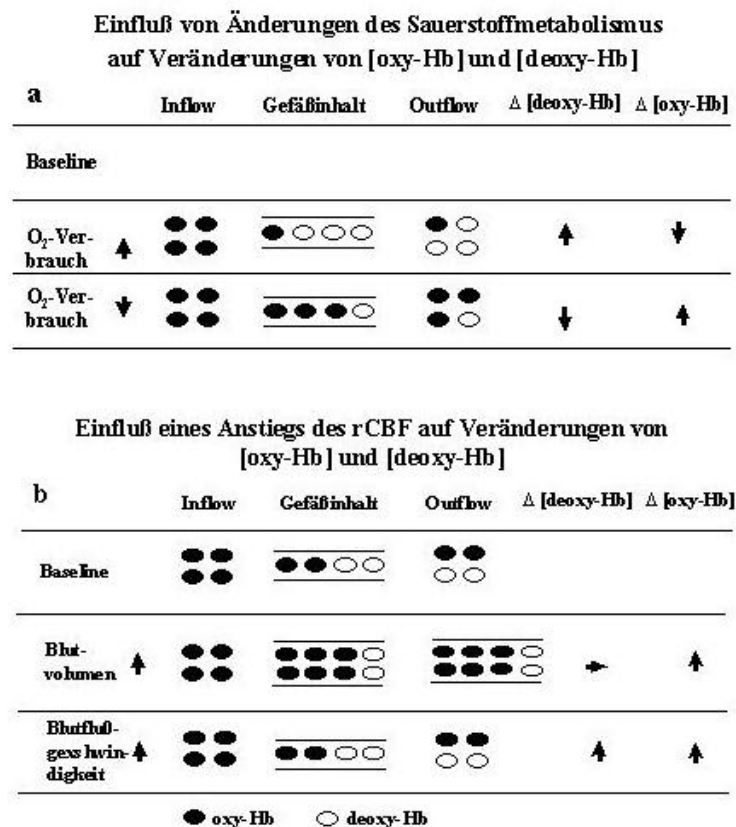


Abb.18: Schematische Darstellung a) des O_2 Verbrauches auf Veränderungen der Blutoxygenierung und b) des Einflusses von Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses (modifiziert nach VILLRINGER 1997).

4.2.5 Veränderungen von Blutflußgeschwindigkeit und Blutoxygenierung bei ipsilateraler Handbewegung

Die Beobachtung, daß die Veränderungen der Blutoxygenierung auch bei ipsilateraler Handbewegung mit einem Anstieg des CBFV verbunden sind, zeigt, daß auch diese Veränderungen aus intrazerebralem Gewebe stammen müssen und schließt die Annahme aus, daß diese Veränderungen lediglich durch extrazerebrale Signalveränderungen zustandekommen. Vielmehr legen Ergebnisse aus elektrophysiologischen und funktionell bildgebenden Untersuchungsverfahren nahe, daß es aufgrund ungekreuzter motorischer Bahnen auch im ipsilateralen Kortex bei motorischer Willkürbewegung zu einer Aktivierung, wenn auch in geringerem Ausmaß kommt (KIM ET. AL. 1993, RAO ET. AL. 1993, SALMELIN ET. AL. 1995, CHEN ET. AL. 1997). Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß es bei

ipsilateraler Handbewegung zu einem geringeren Anstieg des CBFV wie auch des rCBO mit dem selben Antwortmuster wie bei kontralateraler Handbewegung kommt. Im Gegensatz zur TCD-Untersuchung von Sitzer et. al. (SITZER ET. AL. 1994) zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung eine signifikante Seitendifferenz auch in der Amplitude des initialen Peak. Dies deutet möglicherweise darauf hin, daß globale Veränderungen vermutlich nur einen geringen Effekt auf das Gesamtsignal haben. Allerdings zeigt sich auch in der vorliegenden Untersuchung, daß die Signifikanz dieser Seitendifferenz im Verlauf der Stimulation zunimmt. Daneben ist bemerkenswert, daß im Vergleich zu kontralateraler Fingerbewegung unterschiedliche quantitative Verhältnisse zwischen Veränderungen des CBFV und Veränderungen der Blutoxygenierung bestehen.

4.2.6 Methodische Einschränkungen bei simultaner TCD-NIRS Messung

Das Modell der TCD-NIRS Messung erlaubt die simultane Untersuchung der zeitlichen Dynamik von Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit und von regionalen Veränderungen der Blutoxygenierung mit relativ hoher zeitlicher Auflösung. Im Gegensatz zum PET, das zwar die direkte Messung des regionalen Blutflusses und des regionalen Sauerstoffverbrauches gestattet jedoch eine geringe zeitliche Auflösung besitzt, erlaubt dieser methodische Ansatz die nichtinvasive Erfassung und den Vergleich von Oxygenierungsänderungen und hämodynamischen Veränderungen im zeitlichen Verlauf.

Ein Nachteil ist, daß das vaskuläre System an zwei unterschiedlichen Stellen erfaßt wird. Unter der Voraussetzung, daß der Gefäßdurchmesser des geschallten Gefäßes sowie das Perfusionsterritorium konstant bleiben erlauben die Messungen von Veränderungen des CBFV Rückschlüsse auf Veränderungen des rCBF im perfundierten Gefäßterritorium (DAHL ET. AL. 1992, NEWELL ET. AL. 1994, MARKWALDER ET. AL. 1984). In früheren Studien wurde bereits mithilfe der TCD der zeitliche Verlauf intrakranieller hämodynamischer Änderungen bei funktioneller Aktivierung des Gehirns untersucht. Ein meßbarer Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit bei funktioneller Aktivierung konnte durch unterschiedliche Arbeitsgruppen bei visueller (AASLID 1987, CONRAD UND KLINGELHÖFER 1989, GOMEZ ET. AL. 1990) somatosensibler, vibratorischer, motorischer (SITZER

ET. AL. 1994) sowie unterschiedlicher kognitiver Stimulation (DROSTE ET. AL. 1989) nachgewiesen werden. Dabei sind die Antwortmuster weitgehend vergleichbar mit den Veränderungen des rCBF in Laser-Doppleruntersuchungen im Tier (LINDAUER ET. AL. 1993).

Die Beziehung zwischen lokalen Veränderungen des rCBF und den Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit im größeren zuführenden Gefäß bei funktioneller Aktivierung des Gehirns wurde von Sitzer et al in einer PET-TCD Vergleichstudie untersucht (SITZER ET. AL. 1994). Es zeigte sich, daß bei funktioneller Aktivierung prinzipiell eine enge Korrelation zwischen Veränderungen des rCBF und dem Anstieg des CBFV im zuführenden Gefäß besteht. Die Untersuchung belegt, daß bei funktioneller Aktivierung eine enge Beziehung zwischen rCBF und CBFV besteht, dennoch erlaubt die Untersuchung keine Aussagen über die Genauigkeit der Erfassung von lokalen hämodynamischen Veränderungen mithilfe dieser Methode im Zeitverlauf. Unter Berücksichtigung methodischen Grenzen läßt die simultane TCD-NIRS Messung jedoch Aussagen über die zeitliche Beziehung zwischen hämodynamischen Änderungen und Änderungen der Blutoxygenierung im Verlauf funktioneller Aktivierung zu und kann damit bei der Interpretation von Veränderungen der Blutoxygenierung sowie von Fragen der Kopplung neuronaler Aktivität, hämodynamischer Veränderungen und von Veränderungen der Blutoxygenierung hilfreich sein. In naher Zukunft werden vermutlich flußsensitive fMRT Methoden in Kombination mit dem BOLD Kontrastverfahren exaktere Informationen über den zeitlichen Verlauf zwischen rCBF, rCBV und Veränderungen der Blutoxygenierung liefern.

4.2.7 Ausblick

Die technische Weiterentwicklungen optischer Imagingverfahren der NIRS auf der Basis frequenz- und zeitaufgelöster Methoden lassen in naher Zukunft die quantitative und bildgebende Erfassung von Veränderungen der Blutoxygenierung möglich erscheinen. Die wesentlichen Vorteile eines transkraniellen NIRS Imaging liegen in der Möglichkeit des flexiblen und kontinuierlichen bildgebenden Monitorings von regionalen Veränderungen der Blutoxygenierung. Daneben bietet die Methode derzeit die einzige Möglichkeit einer nichtinvasiven biochemisch

spezifischen Erfassung unterschiedlicher Parameter der Blutoxygenierung sowie der nichtinvasiven und simultanen Erfassung des Blutvolumens anhand der Gesamthämoglobinkonzentration. Dies stellt eine wertvolle Ergänzung zu anderen bildgebenden funktionellen Untersuchungsmethoden des Gehirns dar.

Das diagnostische Potential eines nichtinvasiven optischen Imaging liegt damit vor allem in der nichtinvasiven und flexiblen Erfassung von Veränderungen der Blutoxygenierung sowie des Blutvolumens am Krankenbett. Mögliche klinische Anwendungsgebiete sind die frühzeitige diagnostische Erfassung und das Verlaufs- und Therapiemonitoring lokaler Veränderungen der Blutoxygenierung bei zerebraler Ischämie, bei Migräne und Epilepsie. Daneben bietet die Methode die Möglichkeit zur Überwachung globaler Veränderungen der zerebralen Blut- und Sauerstoffversorgung komatöser Patienten auf der Intensivstation oder bei Eingriffen im Operationssaal. Erste Studien zur klinischen Anwendung liegen bereits vor und wurden eingangs referiert. Diese Studien lassen die Vermutung zu, daß die NIRS sowohl bei der Erfassung globaler zerebrovaskulärer Veränderungen wie auch bei der Erfassung pathologischer Veränderungen im Rahmen der neurovaskulären Kopplung (HOCK ET. AL. 1995, HOCK ET. AL. 1997, SMIELEWSKI ET. AL. 1997) zusätzliche Informationen liefern kann.

5 Zusammenfassung

Optische Methoden wie die Erfassung sogenannter intrinsischer Signale am eröffneten Kortex, sowie die nichtinvasive Technik der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) ermöglichen die direkte, biochemisch spezifische Erfassung von Veränderungen der zerebralen Hämoglobinoxygenierung sowie der Hämoglobinkonzentration. Während die invasive Messung intrinsischer Signale auf tierexperimentelle Untersuchungen sowie intraoperative Messungen beschränkt ist, bietet die nichtinvasive NIRS die bisher einzigartige Perspektive eines Monitorings dieser Parameter am Krankenbett.

Die nichtinvasiven NIRS-Messungen waren allerdings bislang zumeist auf einzelne Messorte begrenzt. Daneben ist der Einfluß bestimmter anatomischer Strukturen sowie die Bedeutung der gemessenen NIRS Parameter im Sinne zugrundeliegender physiologischer Vorgänge im Rahmen der neurovaskulären Kopplung bislang nur unzureichend untersucht.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es das räumlich-zeitliche Muster von Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung des Gehirns nichtinvasiv im Menschen zu erfassen und im Zusammenhang mit den zugrundeliegenden topographisch anatomischen Strukturen zu beschreiben. Mithilfe multilokulärer Messungen sollte die Möglichkeit einer räumlich aufgelösten Messung geprüft werden und damit die Grundlage für die bildgebende Darstellung von Veränderungen der Blutoxygenierung geschaffen werden. Die Möglichkeit der räumlichen Diskrimination der Signale sollte anhand der Aktivierung unterschiedlicher motorischer Kortexareale evaluiert werden. Weiterhin sollte durch den Vergleich der mit der NIRS gemessenen Veränderungen der Blutoxygenierung mit Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit in den entsprechenden hirnversorgenden arteriellen Gefäßen der Einfluß hämodynamischer Veränderungen im Rahmen der neurovaskulären Kopplung auf den Zeitverlauf der an der Hirnoberfläche gemessenen Veränderungen der Blutoxygenierung untersucht werden.

Der methodische Ansatz dieser Arbeit beinhaltete die multilokuläre Erfassung von Veränderungen der Blutoxygenierung mittels NIRS bei Durchführung verschiedener motorischer Aktivierungsparadigma und die Integration der dabei gewonnenen Daten mit dreidimensionalen kernspintomographischen Daten an denselben Probanden, um eine anatomische Zuordnung der NIRS-Daten zu ermöglichen. In einem zweiten Versuchsansatz wurden simultan zur NIRS-Messung Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media mithilfe der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) erfaßt. Insgesamt wurden 18 Probanden untersucht, davon wurde bei fünf Probanden mithilfe multilokulärer Messungen ein NIRS-Mapping und bei 13 Probanden eine simultane TCD-NIRS Messung bei funktioneller Aktivierung des Gehirns durchgeführt.

Mithilfe des NIRS Mapping konnte ein lokalisierter Anstieg der Blutoxygenierung bei motorischer Bewegung von Finger, Fuß und Ellbogen dargestellt werden. Als typisches Muster dieser lokalen Veränderungen zeigte sich ein Anstieg der oxy-Hb Konzentration sowie ein Abfall der deoxy-Hb Konzentration. Durch den Vergleich mit den kernspintomographischen Daten konnte gezeigt werden, daß die gemessenen Veränderungen mit den topographisch-anatomischen Lokalisationen der mutmaßlich aktivierten Hirnareale entsprechend der bekannten somatotopischen Gliederung des motorischen Kortex übereinstimmten. Dabei waren die Veränderungen der deoxy-Hb Konzentration stärker lokalisiert und wiesen einen engeren topographischen Bezug zu den aktivierten Hirnstrukturen auf als die Veränderungen der oxy-Hb Konzentration.

In der simultanen TCD-NIRS Messung konnte ein enger Zusammenhang zwischen Veränderungen der Blutoxygenierung und den Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit in der dieses Gebiet versorgenden Arteria cerebri media gezeigt werden. Es zeigte sich, daß Veränderungen der deoxy-Hb Konzentration linear, Veränderungen der oxy-Hb Konzentration jedoch nichtlinear mit der Blutflußgeschwindigkeit korrelierten.

Die vorliegenden Untersuchungen lassen die Schlußfolgerung zu, daß mithilfe multilokulärer NIRS-Technik die Untersuchung des räumlichen und zeitlichen

Verlaufes von Veränderungen der Blutoxygenierung und damit eine nichtinvasive bildgebende Erfassung von Veränderungen der zerebralen Oxygenierung analog des invasiven optischen Imaging am offenen Kortex prinzipiell möglich ist. Außerdem konnte die Kombination von NIRS und TCD als einem neuen Instrument zur gleichzeitigen nichtinvasiven Erfassung von Hämodynamik großer hirnzuführender Arterien und zur Messung der Hämoglobinoxygenierung im davon abhängigen Gefäßterritorium etabliert werden.

6 Literaturverzeichnis

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57: 769-774, 1982.

Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* 18: 771-775, 1987.

Arridge SR, Cope M, Delpy DT. The theoretical basis for the determination of optical pathlength in tissue: temporal and frequency analysis. *Phys Med Biol* 37: 1531-1560, 1992.

Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 25: 390-397, 1992.

Bandettini PA, Davis TL, Kwong KK, Fox PT, Jiang A, Baker JR, Belliveau JW, Weisskoff RM, Rosen BR. FMRI and PET demonstrate sustained blood oxygenation and flow enhancement during extended visual stimulation durations. *Proc. SMR/ESMRMB*, Vol. 1: S450, 1995.

Beauvoit B, Evans SM, Jenkins TW, Miller EE, Chance B. Correlation between the light scattering and the mitochondrial content of normal tissues and transplantable rodent tumors. *Anal Biochem* 226: 167-174, 1995.

Belliveau JW, Kwong KK, Kennedy DN, Baker JR, Stern CE, Benson R, Chesler DA, Weisskoff RM, Cohen MS, Tootell RBH, Fox PT, Brady TJ, Rosen BR. Magnetic resonance imaging mapping of brain function Human visual cortex.

Invest Radiol 27: S59-S65, 1992.

Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254: 716-719, 1991.

Benaron DA, Benitz WE, Ariagno RL, Stevenson DK. Noninvasive methods for estimating in vivo oxygenation. *Clin Pediatr Phila* 31: 258-273, 1992.

Benaron A, Stevenson DK. Optical time-of-flight and absorbance imaging of biological media. *Science* 259: 1463-1466, 1993.

Benaron DA, Kurth CD, Steven JM, Delivoria-Papadopoulos M, Chance B. Transcranial optical pathlength in infants by near-infrared phase-shift spectroscopy. *J Clin Monit* 11: 109-117, 1995.

Boas DA, O'Leary MA, Chance B, Yodh AG. Scattering of diffuse photon density waves by spherical inhomogeneities within turbid media: analytic solution and applications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 4887-4891, 1994.

Bonner RF, Nossal R, Havlin S, Weiss GH. Model for photon migration in turbid biological media. *J Opt Soc Am [A]* 4: 423-432, 1987.

Brazy JE. Cerebral oxygen monitoring with near infrared spectroscopy: clinical application to neonates. *J Clin Monit* 7: 325-334, 1991.

Buchsbaum MS, Rigal F, Coppola R, Cappelletti J, King C, Johnson J. A new system for gray-level surface distribution maps of electrical activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 53: 237-242, 1982.

- Buchweitz-Milton E, Weiss HR. Perfused microvascular morphometry during middle cerebral artery occlusion. *Am J Physiol* 255: H623-H628, 1988.
- Buxton RB, Wong EC, Frank LR. A comparison of perfusion and BOLD changes during brain activation. *Proc Soc Magn Reson Med*, 5th Annual Meeting, Vancouver, Canada, p. 153, 1997.
- Buxton RB, Frank LR. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 17:64-72, 1997.
- Chance B, Cohen P, Jobsis F, Schoener B. Intracellular oxidation-reduction states in vivo. *Science* 137: 499-508, 1962.
- Chance B, Schoener B. High and low energy states of cytochromes. *J Biol Chem* 241: 4567-4573, 1966.
- Chance B, Leigh JS, Miyake H, Smith DS, Nioka S, Greenfield R, Finander M, Kaufmann K, Levy W, Young M, Cohen P, Yoshioka H, Boretsky R. Comparison of time-resolved and unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 4971-4975, 1988.
- Chance B. Optical method. *Ann Rev Biophys Biochem* 20: 1-28, 1991.
- Chance B, Wang NG, Maris M, Nioka S, Sevick E. Quantitation of tissue optical characteristics and hemoglobin desaturation by time- and frequency- resolved multi-wavelength spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 317: 297-304, 1992.
- Chance B, Kang K, He L, Weng J, Sevick E. Highly sensitive object location in tissue models with linear in-phase and anti-phase multi-element optical arrays in one and two dimensions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 3423-3427, 1993a.

- Chance B, Zhuang Z, Unah C, Alter C, Lipton L. Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 3770-3774, 1993b.
- Chance B, Luo Q, Nioka S, Alsop DC, Detre JA. Optical investigations of physiology: a study of intrinsic and extrinsic biomedical contrast. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352: 707-716, 1997.
- Chen R, Gerloff C, Hallett M, Cohen LG. Involvement of ipsilateral motor cortex in finger movements of different complexities. *Ann Neurol* 41: 247-254, 1997.
- Chen W, Novotny E, Zhu XH, Rothman D, Shulman RG. Localised ¹H NMR measurement of glucose consumption in human brain during visual stimulation. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 90: 9896-9900, 1993.
- Cohen LB. Changes in neuron structure during action potential propagation and synaptic transmission. *Physiol Rev* 53: 373-418, 1973.
- Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol* 65: 1392-1401, 1989.
- Conrad B, Klingelhöfer J. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. *Exp Brain Res* 77: 437-441, 1989.
- Cooper CE, Matcher SJ, Wyatt JS, Cope M, Brown GC, Nemoto EM, Delpy DT. Near-infrared spectroscopy of the brain: relevance to cytochrome oxidase bioenergetics. *Biochem Soc Trans* 22: 974-980, 1994.

Cooper CE, Elwell CE, Meek JH, Matcher SJ, Wyatt JS, Cope M, Delpy DT. The noninvasive measurement of absolute cerebral deoxyhemoglobin concentration and mean optical path length in the neonatal brain by second derivative near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 39: 32-38, 1996.

Cooper R, Crow HJ, Walter WG, Winter AL. Regional control of cerebral vascular reactivity and oxygen supply in man. *Brain Res* 3: 174-191, 1966.

Cooper R, Papakostopoulos D, Crow HJ. Rapid changes of cortical oxygen associated with motor and cognitive function in man. In: *Blood flow and metabolism in the brain*. Eds.: Harper M, Bennett B, Miller D, Rowan J. Edinburgh, London, New York: p14.8-14.9, 1975.

Cope M, Delpy DT, Reynolds EOR, Wray S, Wyatt J, Van der Zee P. Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. *Adv Exp Med Biol* 222: 183-189, 1987.

Cope M, Delpy DT. System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation in newborn infants by near infra-red transillumination. *Med Biol Eng Comput* 26: 289-294, 1988.

Cope M, Delpy DT, Wray S, Wyatt JS, Reynolds EO. A CCD spectrophotometer to quantitate the concentration of chromophores in living tissue utilising the absorption peak of water at 975 nm. *Adv Exp Med Biol* 248: 33-40, 1989.

Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. A comparison of regional cerebral blood flow and middle cerebral artery blood flow velocities: simultaneous measurements in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 1049-1054, 1992.

Delpy DT, Cope MC, Cady EB, Wyatt JS, Hamilton PA, Hope PL, Wray S,

- Reynolds EO. Cerebral monitoring in newborn infants by magnetic resonance and near infrared spectroscopy. *AdultScand J Clin Lab Invest Suppl 188*: 9-17, 1987.
- Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, Wyatt J. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol 33*: 1433-1442, 1988.
- Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med 23*: 37-45, 1992.
- Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen. Documenta Geigy. Geigy A.G. Hrsg. Basel, 1968. 7. Auflage.
- Droste DW, Harders AG, Rastogi E. A transcranial Doppler study of blood flow velocity in the middle cerebral arteries performed at rest and during mental activities. *Stroke 20*: 1005-1011, 1989.
- Duffy FH, Burchfield JL, Lombroso CT. Brain electrical activity mapping (BEAM): a method for extending the clinical utility of EEG and evoked potential data. *Ann Neurol 5*: 309-321, 1979
- Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Tyszczuk L, Cope M, Delpy DT. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol 40*: 295-304, 1995.
- Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Delpy DT, Cope M, Reynolds EO. Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet 2*: 770-771, 1988.

- Elwell CE, Cope M, Edwards AD, Wyatt JS, Reynolds EO, Delpy DT. Measurement of cerebral blood flow in adult humans using near infrared spectroscopy--methodology and possible errors. *Adv Exp Med Biol* 317: 235-245, 1992.
- Elwell CE, Cope M, Edwards AD, Wyatt JS, Delpy DT, Reynolds EO. Quantification of adult cerebral hemodynamics by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 77: 2753-2760, 1994.
- Ernst T, Hennig J. Observation of a fast response in fMR. *Magn Reson Med* 29: 277-279, 1994.
- Essenpreis M, Cope M, Elwell CE, Arridge SR, van der Zee P, Delpy DT. Wavelength dependence of the differential pathlength factor and the log slope in time-resolved tissue spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 333: 9-20, 1993.
- Farrell TJ, Patterson MS, Wilson B. A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo. *Med Phys* 19: 879-888, 1992.
- Federico P, Borg SG, Salkauskus AG, MacVicar BA Mapping patterns of neuronal activity and seizure propagation by imaging intrinsic optical signals in the isolated whole brain of the guinea-pig. *Neuroscience* 58: 461-480, 1994.
- Ferrari M, Hanley DF, Wilson DA, Traystman RJ Redox changes in cat brain cytochrome-c oxidase after blood-fluorocarbon exchange. *Am J Physiol* 258: H1706-H1713, 1990.
- Firbank M, Hiraoka M, Essenpreis M, Delpy DT. Measurements of the optical properties of the skull in the wavelength range of 650-950 nm. *Phys Med Biol* 38: 503-510, 1993.

- Fishkin JB, Gratton E. Propagation of photon-density waves in strongly scattering media containing an absorbing semi-infinite plane bounded by a straight edge. *J Opt Soc Am [A]* 10: 127-140, 1993.
- Foit A, Larsen B, Hattori S, Skinhøj E, Lassen NA. Cortical activation during somatosensory stimulation and voluntary movement in man: a regional cerebral blood flow study. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol.* 50: 426-436, 1980.
- Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 83: 1140-1144, 1986a.
- Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neuronal activity. *Science* 241: 462-464, 1988.
- Fox PT, Mintun MA, Raichle ME, Meizen FM, Allman JM, Van Essen DC. Mapping human visual cortex with positron emission tomography. *Nature* 323: 806-809, 1986.
- Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurements of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using O15 and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 4: 727-736, 1980.
- Frahm J, Bruhn H, Merboldt KD, Hänicke W. Dynamic MRI of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J Magn Reson Imaging* 2: 501-505, 1992.
- Frahm J, Kruger G, Merboldt KD, Kleinschmidt A. Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxydative matabolism during focal brain

activation in man. *Magn Reson Med* 35: 143-148, 1996.

Frahm J, Merboldt K-D, Hänicke W, Kleinschmidt A, Boecker H. Brain or vein - oxygenation or flow? On signal physiology in functional MRI of human brain activation. *NMR in Biomedicine* 7: 45-53, 1994.

Fritsch G, Hitzig E. Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol Wiss Med* 37: 300-332, 1870.

Frostig RD, Lieke EE, Ts'o DY, Grinvald A. Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 87: 6082-6086, 1990.

Ginsberg MD, Chang JY, Kelley RE, Yoshii F, Barker WW, Ingenito G, Boothe TE. Increases in both cerebral glucose utilization and blood flow during execution of a somatosensory task. *Ann Neurol* 23: 152-160, 1988.

Gomez SM, Gomez CR, Hall IS. Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies. *Stroke* 21: 1746-1748, 1990.

Gopinath SP, Robertson CS, Grossman RG, Chance B. Near-infrared spectroscopic localisation of intracranial hematomas. *J Neurosurg* 79: 43-47, 1993.

Grafton ST, Woods RP, Mazziotta JC, Phelps ME. Somatotopic mapping of the primary motor cortex in humans: activation studies with cerebral blood flow and positron emission tomography. *J Neurophysiol* 66: 735-743, 1991.

Grafton ST, Woods RP, Mazziotta JC. Within-arm somatotopy in human motor areas determined by positron emission tomography imaging of cerebral blood

flow. *Exp Brain Res* 95: 172-176, 1993.

Gratton G, Corbalis PM, Cho E, Fabiani M, Hood DC. Shades of grey matter: Non-invasive optical images of human brain responses during visual stimulation. *Psychophysiology* 32: 505-509, 1995a.

Gratton E. Rapid changes of optical parameters in the human brain during tapping task. *J Cogn Neurosci* 7: 446-456, 1995b.

Gratton G, Maier JS, Fabiani M, Mantulin WW, Gratton E. Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning. *Psychophysiology* 31: 211-215, 1994.

Grinvald A, Frostig RD, Siegel RM, Bartfeld E. High-resolution optical imaging of functional brain architecture in the awake monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 11559-11563, 1991.

Grinvald A, Lieke E, Frostig RD, Gilbert CD, Wiesel TN. Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals. *Nature* 324: 361-364, 1986.

Grubb RL, Raichle ME, Eichling JO, Ter-Pogossian MM. The effect of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow and vascular mean transit time. *Stroke* 5: 630-639, 1974.

Grubb RL, Raichle ME, Higin CS, Eichling JO. Measurement of cerebral blood volume by emission tomography. *Ann Neurol* 4: 322-328, 1978.

Haglund MM, Ojemann GA, Hochman DW. Optical imaging of epileptiform and functional activity in human cerebral cortex. *Nature* 358: 668-671, 1992.

- Halsey JH, Blauenstein UW, Wilson EM, Wills EH. Regional cerebral blood flow comparison of right and left hand movement. *Neurology* 29: 21-28, 1979.
- Hampson NB, Camporesi EM, Stolp BW, Moon RE, Shook JE, Griebel JA Piantadosi CA. Cerebral oxygen availability by NIR spectroscopy during transient hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 69: 907-913, 1990.
- Harders A, Gilsbach J. Transkranielle Doppler-Sonographie in der Neurochirurgie. *Ultraschall* 5: 237-245, 1984.
- Harris DN, Bailey SM. Near infrared spectroscopy in adults. Does the INVOS 3100 really measure intracerebral oxygenation? *Anaesthesia* 48: 694-696, 1993.
- Hathout GM; Kirlew KA, So GJ, Hamilton DR, Zhang JX, Sinha U, Sinha S, Sazre S, Goyal J, Harper RM et.al. MR imaging signal respons to sustained stimulation in human visual cortex. *J Magn Reson Imaging* 4: 537-543, 1994.
- Hebden JC, Kruger RA. Transillumination imaging performance: spatial resolution simulation studies. *Med Phys* 17:41-47, 1990.
- Hill DK, Keynes RD. Opacity changes in stimulated nerve. *J Physiol* 108: 278-281, 1949.
- Hiraoka M, Firbank M, Essenpreis M, Cope M, Arridge SR, van der Zee P, Delpy DT A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol* 38: 1859-1876, 1993.
- Hock C, Muller-Spahn F, Schuh-Hofer S, Hofmann M, Dirnagl U, Villringer A Age dependency of changes in cerebral hemoglobin oxygenation during brain activation: a near-infrared spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab* 15:

1103-1108, 1995.

Hock C, Villringer K, Muller-Spahn F, Wenzel R, Heekeren H, Schuh-Hofer S, Hofmann M, Minoshima S, Schwaiger M, Dirnagl U, Villringer A. Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS)--correlation with simultaneous rCBF-PET measurements. *Brain Res* 755: 293-303, 1997.

Homan RW, Herman J, Purdy P. Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 66: 376-382, 1987.

Hoshi Y, Tamura M. Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man. *Neurosci Lett* 150: 5-8, 1993.

Hyder F, Chase JR, Behar KL, Mason GF, Siddeek M, Rothman DL, Shulman RG. Increased tricarboxylic acid cycle flux in rat brain during forepaw stimulation detected with ^1H [^{13}C] NMR. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 93: 7612-7617, 1996.

Ingvar DH, Philipson L. Distribution of cerebral blood flow in the dominant hemisphere during motor ideation and motor performance. *Ann Neurol* 2: 230-237, 1977.

Jaspers H.H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 10:371-375, 1958.

Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198: 1264-1267, 1977.

- Jöbsis-VanderVliet FF, Piantadosi CA, Sylvia AL, Lucas SK, Keizer HH. Near-infrared monitoring of cerebral oxygen sufficiency. I. Spectra of cytochrome c oxidase. *Neurol Res* 10: 7-17, 1988.
- Kandel ER, Schwarty JH, Jessell TM (Hsg.). Principles of neuronal science. S278, S610, 3rd edition, Appleton & Lange, NorwalkConnecticut, 1991.
- Kato T, Kamei A, Takashima S, Ozaki T. Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 13: 516-520, 1993.
- Kety SS, Schmidt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 143: 53-66, 1945.
- Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K et. al. Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 261: 615-617, 1993.
- Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Whitfield PC, Czosnyka M, Menon D, Pickard JD. An observational study of near-infrared spectroscopy during carotid endarterectomy *J Neurosurg* 82: 756-763, 1995.
- Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Czosnyka M, Menon DK, Pickard JD. Near-infrared spectroscopy use in patients with head injury. *J Neurosurg* 83: 963-970, 1995.
- Kleinschmidt A, Obrig H, Requardt M, Merboldt KD, Dirnagl U, Villringer A, Frahm J. Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 817-826, 1996.
- Kruger G, Kleinschmidt A, Frahm J. Dynamic MRI sensitized to cerebral blood

oxygenation and flow during sustained activation of human visual cortex. *Magn Reson Med* 35: 797-800, 1996.

Kurth CD, Steven JM, Nicolson SC, Chance B, Delivoria Papadopoulos M. Kinetics of cerebral deoxygenation during deep hypothermic circulatory arrest in neonates. *Anesthesiology* 77: 656-661, 1992.

Kuschinsky W, Paulson OB. Capillary circulation of the brain. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 4: 261-286, 1992.

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng HM, Bradz TJ, Rosen BR. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 89:5675-5679, 1992.

Lai S, Hopkin AL, Haacke EM, Li D, Wasserman BA, Buckley P, Friedman L, Meltzer H, Hedera P, Friedland R. Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of the motor cortex at 1.5 T: preliminary results. *Magn Reson Med* 30: 387-392, 1993.

Lakowicz JR, Jayaweera R, Szmacinski H, Wiczak W. Resolution of multicomponent fluorescence emission using frequency-dependent phase angle and modulation spectra. *Anal Chem* 62: 2005-2012, 1990.

Leniger-Follert E, Lübbers DW. Behaviour of microflow and local PO₂ of the brain cortex during and after direct electrical stimulation. *Pflügers Arch* 366: 39-44, 1976.

Levy WJ, Levin S, Chance B Near-infrared measurement of cerebral oxygenation.

- Correlation with electroencephalographic ischemia during ventricular fibrillation. *Anesthesiology* 83: 738-746, 1995.
- Leyton ASF, Sherrington CS. Observations on the excitable cortex of the chimpanzee, orang-utan, and gorilla. *Q J Exp Physiol* 11: 135-222, 1917.
- Lindauer U, Villringer A, Dirnagl U. Characterization of CBF response to somatosensory stimulation: model and influence of anesthetics. *Am J Physiol* 264:H1223-H1228, 1993.
- Liu H, Chance B, Hielscher AH, Jacques SL, Tittel FK. Influence of blood vessels on the measurement of hemoglobin oxygenation as determined by time-resolved reflectance spectroscopy. *Med Phys* 22: 1209-1217, 1995.
- Löffler, Petrides, Weiss, Harper (Hsg.). *Physiologische Chemie*. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1985.
- MacVicar BA, Hochman D. Imaging of synaptically evoked intrinsic optical signals in hippocampal slices. *J Neurosci* 11: 1458-1469, 1991.
- MacVicar BA, Watson TW, LeBlanc FE, Borg SG, Federico P. Mapping of neuronal activity pattern using intrinsic optical signals: from isolated brain preparations to the intact human brain. *Adv Exp Med Biol* 333: 71-79, 1993.
- Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism. Relevance to functional brain imaging and to neurodegenerative disorders. *Ann NY Acad Sci* 777: 380-387, 1996.
- Maki A, Yamashita Y, Ito Y, Watanabe E, Mayanagi Y, Koizumi H. Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med Phys* 22: 1997-2005, 1995.

- Malonek D, Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 272: 551-554, 1996.
- Markwalder T-M, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure: a transcranial ultrasound Doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab* 4: 368-372, 1984.
- Matcher SJ, Cope M, Delpy DT. Use of the water absorption spectrum to quantify tissue chromophore concentration changes in near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol* 39: 177-196, 1994.
- McCormick PW, Stewart M, Lewis G, Dujovny M, Ausman JI Intracerebral penetration of infrared light. Technical note. *J Neurosurg* 76: 315-318, 1992.
- Meek JH, Elwell CE, Khan MJ, Romaya J, Wyatt JS, Delpy DT, Zeki S. Regional changes in cerebral haemodynamics as a result of a visual stimulus measured by near infrared spectroscopy. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 261: 351-356, 1995.
- Menon R, Ogawa S, Hu X, Strupp J, Anderson P, Uğurbil K. BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn Reson Med* 33: 453-459, 1995.
- Merboldt KD, Bruhn H, Hänicke W, Michaelis T, Frahm J. Decrease of glucose in the human visual cortex during photic stimulation. *Magn Reson Med* 25: 187-194, 1992.

- Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature* 191: 144-148, 1961.
- Narayan SM, Esfahani P, Blood AJ, Sikkens L, Toga AW. Functional increases in cerebral blood volume over somatosensory cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 15: 754-765, 1995.
- Newell DW, Aaslid R, Lam A Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* 25: 793-797, 1994.
- Newsholme EA, Leech AR. *Biochemistry for the medical sciences*. Wiley & Sons Ltd. 5. Auflage S. 93 - 166, 1994.
- Ngai AC, Meno JR, Winn HR Simultaneous measurements of pial arteriolar diameter and laser-Doppler flow during somatosensory stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 15: 124-127, 1995.
- Ngai AC, Ko KR, Morii S, Winn HR Effect of sciatic nerve stimulation on pial arterioles in rats. *Am J Physiol* 254: H133-H139, 1988.
- Nollert G, Mohnle P, Tassaniprell P, Reichart B. Determinants of cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Circulation* 92: 327-333, 1995.
- Obrig H, Hirth C, Junge-Hulsing JG, Doge C, Wolf T, Dirnagl U, Villringer A. Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation. *J Appl Physiol* 81: 1174-1183, 1996.
- Obrig H, Wolf T, Döge C, Hulsing JJ, Dirnagl U, Villringer A. Cerebral oxygenation changes during motor and somatosensory stimulation in humans, as measured by near-infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 388: 219-224, 1996.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci (USA) 87: 9868-9872, 1990.

Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim S-G, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci (USA) 89: 5951-5955, 1992.

Ogawa S, Lee TM, Barrere B. The sensitivity of magnetic resonance image signals of a rat brain to changes in the cerebral venous blood oxygenation. Magn Reson Med 29: 205-210, 1993.

Okada F, Tokumitsu Y, Takahashi N, Hoshi Y, Tamura M. Region-dependent asymmetrical or symmetrical variations in the oxygenation and hemodynamics of the brain due to different mental stimuli. Cognitive Brain Res 2: 215-219, 1995.

Okada F, Tokumitsu Y, Hoshi Y, Tamura M. Gender- and handedness-related differences of forebrain oxygenation and hemodynamics. Brain Res 601: 337-342, 1993.

Okada E, Firbank M, Delpy DT. The effect of overlying tissue on the spatial sensitivity profile of near infrared spectroscopy. Med Phys Biol 40: 2093-2108, 1995.

Olesen J. Contralateral focal increase of cerebral blood flow in man during arm work. Brain 94: 635-646, 1971.

Patterson MS, Chance B, Wislon BC. Time resolved reflectance and transmittance

for the non-invasive measurement of tissue optical properties. Appl. Opt 28: 2231-2236, 1989.

Patterson MS, Wilson BC. The propagation of optical radiation in tissues. Colles MJ Hsrg., In: Adv in Laser Biophysics. JAI Press, Middlesex, U.K., 1991.

Pawlik G, Rackl A, Bing RJ. Quantitative capillary topography and blood flow in the cerebral cortex of cats: an in vivo microscopic study. Brain Res 208: 35-58, 1981.

Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. Proc Natl Acad Sci (USA) 91: 10625-10629, 1994..

Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain 15: 389-443, 1938.

Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography: human brain function and biochemistry. Science 228: 799-809, 1985.

Phelps ME, Kuhl DE, Mazziotta JC. Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: studies in humans. Science 211: 1445-1448, 1981.

Plum F, Posner JB, Troy B. Cerebral metabolic and circulatory responses to induced convulsions in animals. Arch Neurol 18: 1-13, 1968.

Prichard J, Rothman D, Novotny E, Petroff O, Kuwabara T, Avison M, Howseman A, Hanstock C, Shulman RG. Lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. Proc Natl Acad Sci (USA) 88: 5829-5831, 1991.

Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Zetkin FY, Jesmanowicz A et al.
Functional magnetic resonance imaging of complex human movements.
Neurology 43: 2311-2318, 1993.

Rao SM, Binder JR, Hammeke TA, Bandettini PA, Bobholz JA, Frost JA, Myklebust
BM, Jacobson RD, Hyde JS. Somatotopic mapping of the human primary
motor cortex with functional magnetic resonance imaging. Neurology 45:
919-924 1995.

Reivich M. Blood flow metabolism couple in the brain. Res Publ Assoc Res Nerv
Ment Dis 53: 125-140, 1974.

Roland PE. Organization of motor control by the normal human brain. Hum
Neurobiol 2: 205-216, 1984.

Rosen BR, Belliveau JW, Aronen HJ, Kennedy D, Buchbinder BR, Fischman A,
Gruber M, Glas J, Weisskoff RM, Cohen MS, Hochberg FH, Brady TJ.
Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: human experience.
Magn Reson Med 22: 293-299, 1991.

Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood supply of the brain. J
Physiol Lond 11: 85-108, 1890.

Salmelin R, Forss N, Knuutila J, Hari R. Bilateral activation of the human
somatomotor cortex by distal hand movements. Electroenc. Clin
Neurophysiol 95: 444-452, 1995.

Salzberg BM, Obaid AL, Gainer H. Optical studies of excitation and secretion at
vertebrate nerve terminals. Soc Gen Physiol Ser 40: 133-164, 1986.

- Samra SK, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC. Cerebral oximetry in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia. *Stroke* 27: 49-55, 1996.
- Saphey-Marinier D, Calabrese G, Fein G, Hugg JW, Biggins C, Weiner MW. Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using ^1H and ^{31}P magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 584-592, 1992.
- Seitz RJ, Roland PE. Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: a positron emission tomography (PET) study. *Acta Neurol Scand* 86: 60-67, 1992.
- Sevick EM, Chance B, Leigh J, Nioka S, Maris M. Quantitation of time- and frequency-resolved optical spectra for the determination of tissue oxygenation. *Anal Biochem* 195: 330-351, 1991.
- Sevick EM, Lakowicz JR, Szmecinski H, Nowaczyk K, Johnson ML. Frequency domain imaging of absorbers obscured by scattering. *J Photochem Photobiol B* 16: 169-185, 1992.
- Sevick EM, Burch CL, Chance B. Near-infrared optical imaging of tissue phantoms with measurement in the change of optical path lengths. *Adv Exp Med Biol* 345: 815-823, 1994.
- Shinohara Y, Takagi S, Shinohara N, Kawaguchi F, Itoh Y, Yamashita Y, Maki A. Optical CT imaging of hemoglobin oxygen-saturation using dual-wavelength time gate technique. *Adv Exp Med Biol* 333: 43-46, 1993.
- Siesjö BK. *Brain Energy Metabolism*, Wiley, New York 1978

Silver IA, Erecinska M. Extracellular glucose concentration in mammalian brain: continuous monitoring of changes during increased neuronal activity and upon limitation in oxygen supply in normo-, hypo-, and hyperglycemic animals. *J Neurosci* 14: 5068-5076, 1994.

Sitzer M, Knorr U, Seitz R. Cerebral hemodynamics during sensorimotor activation in humans. *J Appl Physiol* 77: 2804-2811, 1994.

Smielewski P, Kirkpatrick P, Minhas P, Pickard JD, Czosnyka M. Can cerebrovascular reactivity be measured with near-infrared spectroscopy? *Stroke* 26: 2285-2292, 1995.

Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick P. Clinical evaluation of near-infrared spectroscopy for testing cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery disease. *Stroke* 28: 331-338, 1997.

Sokoloff L. Relationship among local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system. *Federation Proc* 40: 2311-2316, 1981.

Steinmetz H, Furst G, Meyer BU. Craniocerebral topography within the international 10-20 system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72: 499-506, 1989.

Stepnoski RA, LaPorta A, Raccuia-Behling F, Blonder GE, Slusher RE, Kleinfeld D. Noninvasive detection of changes in membrane potential in cultured neurons by light scattering. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 9382-9386, 1991.

Svaasand LO, Ellingsen R. Optical properties of human brain. *Photochem Photobiol* 38: 293-299, 1983.

Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of

the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high magnetic fields. *Biochem Biophys Acta* 714: 265-270, 1982.

Ts'o DY, Frostig RD, Lieke EE, Grinvald A. Functional organization of primate visual cortex revealed by high resolution optical imaging. *Science* 249: 417-420 1990.

Tsuji M, Naruse H, Volpe J, Holtzman D. Reduction of cytochrome aa3 measured by near-infrared spectroscopy predicts cerebral energy loss in hypoxic piglets. *Pediatr Res* 37: 253-259, 1995.

Turner R. Magnetic resonance imaging of brain function. *Am J Physiol Imaging* 7:136-145, 1992.

Turner R, Le Bihan D, Moonen CTW, Despres D, Frank J. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 22: 159-166, 1991.

Turner R, Jezzard P, Wen H, Kwong KK, LeBihan D, Zeffiro T, Balaban RS. Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 Tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med* 29: 277-279, 1993.

Turner R, Grinvald A. Direct visualization of patterns of deoxygenation and reoxygenation in monkey cortical vasculature during functional brain activation. *Proc Soc Magn Reson Med 2nd Annual Meeting*, San Francisco, California p430, 1994.

Ueki M, Linn F, Hossmann KA, Functional activation of cerebral blood flow and metabolism before and after global ischemia. *JCBF* 8: 486-494, 1988.

Van der Zee P, Arridge SR, Cope M, Delpy DT. The effect of optode positioning on optical pathlength in near infrared spectroscopy of brain. *Adv Exp Med Biol*

277: 79-84, 1990.

Van der Zee P, Cope M, Arridge SR, Essenpreis M, Potter LA, Edwards AD, Wyatt JS, McCormick DC, Roth SC, Reynolds EO, et al. Experimentally measured optical pathlength for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of inter optode spacing. *Adv Exp Med Biol* 316: 143-153, 1992.

Villringer A, Planck J, Hock C, Schleinkofer L, Dirnagl U. Near infrared spectroscopy (NIRS): A new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett* 154: 101-104, 1993.

Villringer A, Planck J, Stodieck S, Boetzel K, Schleinkofer L, Dirnagl U. Noninvasive assessment of cerebral hemodynamics and tissue oxygenation during activation of brain cell function in human adults using near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 345: 559-565, 1994a.

Villringer A, Them A, Lindauer U, Einhüpl K, Dirnagl U. Capillary perfusion of the rat brain cortex. An in vivo confocal microscopy study. *Circ Res* 75: 55-62, 1994b.

Villringer A, Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 7: 240-276, 1995.

Villringer A. Functional neuroimaging. Optical approaches. *Adv Exp Med Biol* 413: 1-18, 1997.

Villringer K, Minoshima S, Hock C, Obrig H, Ziegler S, Dirnagl U, Schweiger M, Villringer A. Assessment of local brain activation-a simultaneous PET and near infrared spectroscopy study. *Adv Exp Med Biol*, 413: 149-153, 1997.

- Wan S, Parrish JA, Anderson RR, Madden M. Transmittance of nonionizing radiation in human tissues. *Photochem Photobiol* 34: 679-681, 1981.
- Wenzel R, Obrig H, Ruben J, Villringer K, Thiel A, Bernarding J, Dirnagl U, Villringer A. Cerebral blood oxygenation changes induced by visual stimulation in humans. *J Biomed Optics* 1: 399-404, 1996.
- Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AS. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin-inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 212-216, 1992.
- Williams IM, Mead G, Picton AJ, Farrell A, Mortimer AJ, McCollum CN. The influence of contralateral carotid stenosis and occlusion on cerebral oxygen saturation during carotid artery surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 10: 198-206, 1995.
- Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EO. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta* 933: 184-192, 1988.
- Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Wray S, Reynolds EO. Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry. *Lancet* 2: 1063-1066, 1986.
- Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Richardson CE, Edwards AD, Wray S, Reynolds EO. Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 68: 1086-1091, 1990.
- Yarowsky PJ, Ingvar DH. Neuronal activity and energy metabolism. *Federation Proc*

40: 2353-2362, 1981.

Yodh A, Chance B. Spectroscopy and imaging with diffusing light. *Physics Today*, 34-40, 1995.

7 Anhang

Verzeichnis der Abkürzungen

ATP	Adenosin Triphosphat
BOLD	Blood oxygen level dependent
CBFV	cerebral blood flow velocity (zerebrale Blutflussgeschwindigkeit)
CCD	charge-coupled device
CMRglu	cerebral metabolic rate of glucose (zerebraler Glukoseverbrauch)
CMRo ₂	cerebral metabolic rate of oxygen (zerebraler Sauerstoffverbrauch)
Cyt-Ox	Cytochromoxidase
CT	Computer Tomographie
DC	direct current (Gleichstrom)
deoxy-Hb	deoxygeniertes Hämoglobin
3 D MRT	dreidimensionale Magnet Resonanz Tomographie
DPF	differentieller Pfadlängenfaktor
EEG	Elektroencephalogramm
ERP	Event Related Potentials (evozierte Potentiale)
fMRT	funktionelle Magnet Resonanz Tomographie
FLASH	fast low flip angle single shot (MRT Pulssequenz)
FOV	Field of view
Hb-diff	differenzielles Hämoglobin
MCA	middle cerebral artery (Mittlere Zerebralarterie)
MEG	Magnetenzephalographie
NIR	Nah-Infrarot
NIRS	Nah-Infrarot Spektroskopie
OD	optische Dichte
oxy-Hb	oxygeniertes Hämoglobin
PC	Personal Computer
PET	Positronen Emmissions Tomographie

PMT	Photomultiplier Tube
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluß
rCBV	regionales zerebrales Blutvolumen
TCA	Tricarboxylic acid (Carbonsäure)
TCD	Transkranielle Doppler Sonographie
total-Hb	Gesamthämoglobin
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
z.B.	zum Beispiel

Lebenslauf

Christina Hirth

Geburtsdatum: 27.10. 1962

Geburtsort: Öhringen (Baden-Württemberg)

Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

1982 Abitur Schwäbisch Hall

1983-1987 Studium Sprachwissenschaft und Jura Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg und Freie Universität Berlin

1987-1993 Medizinstudium Freie Universität Berlin

Juli 1994- Januar 1996 ÄIP Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Charité,
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med K.M. Einhäupl).

Januar 1996-November 1996 Wissenschaftliche Assistentin, Neurologische Klinik
und Poliklinik, Universitätsklinikum Charité, Medizinische Fakultät der Humboldt-
Universität zu Berlin
(Direktor Prof. Dr. K.M. Einhäupl, Prof. Dr. A. Villringer).

Neurovaskuläre Kopplung des Gehirns und neue diagnostische Methoden zur
funktionellen Untersuchung des Gehirns.

Klinische Schwerpunkte: zerebrovaskuläre Erkrankungen, Migräne, Akutdiagnostik
und Therapie zerebraler Ischämie, Koordination und Durchführung klinischer
Studien zur frühzeitigen medikamentösen Therapie des akuten Schlaganfalles
(Neuroprotektion und Thrombolyse).

1996 Approbation als Ärztin

November 1996-July 1997 Research Associate Dept. of Biochemistry and Biophysics, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia PA, USA, (Prof. Britton Chance).

Neue Methoden des nichtinvasiven optischen Imaging funktioneller Aktivierung des Gehirns.

Seit July 1997 Postdoctoral fellow, Dept. of Radiology, NMR-Center, Mass. General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA (Prof. Bruce Rosen).

FMRI und nichtinvasives NIR optisches Imaging funktioneller Untersuchung des Gehirns.

Zusätzliche Tätigkeiten:

1990 – 1992 Studentische Tutorin im Praktikum für Klinische Chemie und Biochemie,

1. Klinisches Studienjahr, Abt. für Klinische Chemie und Biochemie,

Universitätsklinikum Rudolf Virchow (Direktor: Prof. Dr. E. Köttgen, Prof. Dr. R. Tauber).

1991-1993 Studentische Assistentin in der Universitätsbibliothek der Freien Universität Berlin.

1993-1994 wissenschaftliche Tätigkeit in der Abteilung für Radiologie des Universitätsklinikums Rudolf-Virchow. MR-Angiographie hirnversorgender Arterien (OA Dr. Oellinger, Prof. Dr. Felix).

1990-1992 wissenschaftliche Tätigkeit im Labor für Biomagnetismus der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Charlottenburg und des Deutschen Herzzentrums Berlin.

Studien zur diagnostischen Validität des Magnetokardiograms zur nichtinvasiven Risikostratifikation maligner Arrhythmien bei Patienten mit primären und sekundären myokardialen Erkrankungen sowie nach Herzchirurgie (Prof. Dr. Schmitz, Prof. Dr. Brockmeier, Prof. Dr. Bein).

Studien zur diagnostische Wertigkeit nichtinvasiver magnetkardiographischer Untersuchungen zur Detektion akuter Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation (Prof. Dr. Schmitz, Prof Dr. Hetzer).

Publikationen (ohne Abstracts)

Brockmeier K, Schmitz L, Wiegand S, Raff K, Hirth C, Weber B, Bein G. High-pass-filtered magnetocardiogram and cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. J Electrocardiol 30: 293-300, 1997.

Obrig H, Hirth C, Junge-Hülsing JG, Döge C, Wolf T, Dirnagl U, Villringer A. Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation. J Appl Phzsiol 81: 1174-1183, 1996.

Obrig H, Hirth C, Junge-Hülsing JG, Döge C, Wenzel R, Wolf T, Dirnagl U, Villringer A. Length of resting period between stimulation cycles modulates hemodynamic response to a motor stimulus. Adv Exp Med Biol. 411: 471-480, 1997.

Hirth C, Obrig H, Valdueza J, Dirnagl U, Villringer A. Simultaneous assessment of cerebral oxygenation and hemodynamics during a motor task. A combined near infrared and transcranial Doppler sonography study. Adv Exp Med Biol 411: 461-469, 1997.

Hirth C, Obrig H, Villringer K, Thiel A, Bernarding J, Mühlnickl W, Flor H, Dirnagl U, Villringer A. Noninvasive functional mapping of the human motor cortex using near infrared spectroscopy. Neuroreport 12: 1977-1981, 1996.

Hirth C, Villringer K, Thiel A, Bernarding J, Mühlnickl W, Obrig H, Dirnagl U,

Villringer A. Towards brain mapping combining near infrared spectroscopy and high resolution 3D MRI. *Adv Exp Med Biol* 413: 139-147, 1997.

Ruben J, Wenzel R, Obrig H, Villringer K, Bernarding J, Hirth C, Heekeren H, Dirnagl U, Villringer A. Haemoglobin oxygenation changes during visual stimulation in the occipital cortex. *Adv Exp Med Biol* 428: 181-187, 1997.

Hirth C, Zhou S, Xie Ch, Nioka S, Chance B. Noninvasive optical imaging of localised absorption and scattering changes during functional activation of the human brain: an evaluation and feasibility study. *Proc SPIE Vol* 2979: 815-825, 1997.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß die hiermit vorgelegte Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Boston, den 23. 06. 1998

(Christina Hirth)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Arno Villringer möchte ich für die Betreuung meiner Doktorarbeit und die großzügige Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit danken. Herrn Prof. Dr. Einhäupl möchte ich für seine jederzeit freundliche und hilfreiche Unterstützung meiner Tätigkeit danken und dafür, daß er mir die Möglichkeit eröffnet hat in einem dynamischen Team wissenschaftliche und klinische Erfahrungen zu sammeln. Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Ullrich Dirnagl,, dessen wissenschaftliches Engagement und Teamgeist einen positiven Einfluß auf meine Tätigkeit ausübten. Daneben möchte ich all meinen Kollegen in der Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Unterstützung und Zusammenarbit danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Britton Chance und Bruce Rosen, deren freundschaftliche Unterstützung mir ermöglicht haben meine wissenschaftliche Tätigkeit fortzuführen.

Danken möchte ich nicht zuletzt meinen Eltern sowie allen Freunden und Bekannte, deren Freundschaft und Unterstützung wesentlich für meinen persönlichen Werdegang war.